

UNIVERSITE DE CLERMONT

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1967

N°

27

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Pierre JOUE

né le 4 octobre 1940 à Clermont-Ferrand.

Présentée et soutenue publiquement le 12 Juin 1967

CONTRIBUTION A L'ETUDE

D'UN NOUVEL ANTIBIOTIQUE ANTISTAPHYLOCOCCIQUE

CHLORHYDRATE DE LINCOMYCINE

Président : M. VAURS, Professeur

M. TERRASSE, Professeur

Membres du Jury : M. DASTUGUE, Professeur

M. CLUZEL, Professeur

UNIVERSITE DE CLERMONT
FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1967

N°

T H È S E

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Pierre JOUVE

né le 4 octobre 1940 à Clermont-Ferrand.

Présentée et soutenue publiquement le 12 Juin 1967

CONTRIBUTION A L'ETUDE
D'UN NOUVEL ANTIBIOTIQUE ANTISTAPHYLOCOCCIQUE
CHLORHYDRATE DE LINCOMYCINE

Président : M. VAURS, Professeur

M. TERRASSE, Professeur

Membres du Jury : M. DASTUGUE, Professeur

M. CLUZEL, Professeur



Doyen : G. MEYNIEL - Directeur Honoraire : M. MERLE

(Mme BLANQUET,

(MM. BUREAU,

Assesseur : M. COULET - Professeurs Honoraires (FOURNIER,

(GAUTHIER,

(POMMÉ.

I - Professeurs Titulaires

MM. BARRIER	- Clinique Chirurgicale A
BASTIDE	- Chimie Biologique et Pharmacodynamie
BAUDON	- Clinique Obstétricale
BERGERON	- Pathologie Médicale
COULET	- Botanique et Microbiologie
CUVELIER	- Hydrologie et Climatologie
DASTUGUE	- Biochimie Médicale
DAUPHIN	- Chimie Pharmaceutique et Toxicologie
DELAGE	- Anatomie Pathologique
FEBVRE	- Pharmacie Galénique
GRAS	- Thérapeutique
JACQUEMET	- Technique Chirurgicale
JALLUT	- Séméiologie Médicale
LATAIX	- Pathologie Chirurgicale
MEYNIEL	- Biophysique Médicale
MOLINA	- Clinique Pneumo-phtisiologique
PETIT	- Médecine Légale et Médecine Sociale
POROT	- Clinique Neurologique et Psychiatrique
POURRAT	- Matière Médicale
ROUHER	- Clinique Ophtalmologique
TERRASSE	- Clinique Médicale B
THIEBLOT	- Physiologie
THOMAS	- Oto-Rhino-Laryngologie
TRONCHE	- Pharmacie Chimique
TURCHINI	- Histologie et Embryologie
VAURS	- Bactériologie et Hygiène
WILLEMIN-CLOG	- Clinique Médicale Infantile

II - Professeur titulaire à titre personnel

M. VIALLET	- Electro-Radiologie
------------	----------------------

III - Professeurs sans Chaire

MM. ALFIERI	- Biophysique Médicale
BERGER	- Chimie Analytique
CLUZEL	- Bactériologie
DUCHENE-MARULLAZ	- Physiologie
GERMAIN	- Clinique Chirurgicale B.

IV - Maîtres de Conférences Agrégés

M. BOSSY	- Anatomie
Mle CHATONIER	- Chimie Minérale et Minéralogie
Mme GAILLARD	- Physique Pharmaceutique
M. MENUT	- Pédiatrie et Puériculture
Mme MOINADE	- Médecine Générale et Thérapeutique
M. PIGNIDE	- Médecine Générale
Mme POURRAT	- Botanique
M. VENRIES DE LAGUILLAUMIE	- Anatomie Pathologique

V - Agrégés

MM. CHAMPEIX	- Médecine Légale et Médecine du Travail
FOURRIER	- Orthopédie
HOUDARD	- Chirurgie Générale
JANNY	- Neuro-Chirurgie
MERCIER	- Chirurgie Générale
Mle RAMPON	- Médecine Générale
MM. RENARD	- Pneumo-Phtisiologie
TOURNILHAC	- Neurologie et Psychiatrie

Attaché Principal : M. BERTHON

Conservateur de la Bibliothèque : M. ARCHIMBAUD

La Faculté décide que les opinions émises dans les travaux et mémoires présentés à l'occasion d'une soutenance de thèse de Doctorat en Médecine ou en Pharmacie doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner, ni approbation ni improbation (délibération en date du 6 juin 1956).

A MA FEMME,

Avec toute ma tendresse,

A MES PARENTS,

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur VAURS

Professeur de Bactériologie et Hygiène
Chevalier de la Légion d'Honneur
Commandeur des Palmes Académiques
Officier de la Santé Publique.

Il nous fait le très grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Ayant eu le privilège d'être assistant dans son service pendant 4 ans, nous avons pu admirer son brillant enseignement, et ses rares qualités médicales et humaines.

Qu'il veuille bien trouver ici, avec notre fidèle attachement, l'expression de notre respectueuse reconnaissance pour l'aide bienveillante qu'il nous a toujours accordée.

A NOTRE JURY DE THESE,

Monsieur le Professeur TERRASSE

Professeur de Clinique Médicale
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre 1939-45 et des T.O.E.
Officier des Palmes Académiques.

Ayant bénéficié de ses éminentes qualités de clinicien et d'érudit, c'est pour nous un très grand honneur de le compter parmi les membres de ce jury. Nous le prions de trouver ici l'expression de notre profonde gratitude et de notre très respectueuse considération.

Monsieur le Professeur DASTUGUE

Professeur de Biochimie Médicale
Docteur en Médecine et en Pharmacie
Docteur és Sciences
Lauréat de l'Académie de Médecine et de l'Académie des Sciences
Chevalier de la Légion d'Honneur
Commandeur de la Santé Publique
Officier des Palmes Académiques

Il a bien voulu nous faire l'honneur de nous juger après nous avoir témoigné durant nos études une constante sollicitude. Qu'il nous soit permis de lui exprimer ici avec notre profonde gratitude notre respectueuse admiration.

Monsieur le Professeur CLUZEL

Professeur de Bactériologie

Vous nous avez confié ce travail. Vous en avez suivi la réalisation, nous dirigeant de votre haute compétence, avec un souci de rigueur scientifique et de précision de la forme n'excluant pas une attentive bienveillance.

Avec l'expression de notre profonde et respectueuse reconnaissance.

A Madame le Professeur MOINADE

Vous avez bien voulu nous conseiller dans la
réalisation de la partie clinique de cette thèse.

Nous tenons à vous exprimer ici toute notre
reconnaissance.

A Monsieur le Docteur TEINTURIER

Hommage de vive reconnaissance et de respec-
tueuse gratitude.

A TOUS NOS MAITRES ET PROFESSEURS
DES HOPITAUX
ET DE LA FACULTE DE MEDECINE
DE CLERMONT-FERRAND.

A TOUS NOS CAMARADES INTERNES ET EXTERNES,

A TOUS NOS AMIS.

Nous remercions les Laboratoires UPJOHN qui nous ont aimablement fourni le chlorhydrate de Lincomycine pur nécessaire à nos expériences et nous leur sommes reconnaissants de l'aide qu'ils nous ont apporté dans la réalisation de ce travail.

I N T R O D U C T I O N

Malgré trente ans d'antibiothérapie, les staphylococci n'ont pas disparu, bien au contraire, de la liste des maladies infectieuses.

En effet, c'est la résistance croissante du staphylocoque aux divers antibiotiques qui pose chaque jour de nouveaux problèmes, tant au clinicien qu'au bactériologiste.

A l'euphorie qui suivit la découverte des premiers sulfamides puis de la Pénicilline et des autres antibiotiques antistaphylococciques, a fait place la désillusion puis une certaine inquiétude.

Le premier colloque européen sur l'Hospitalisme qui vient d'avoir lieu à Paris (30), reflète bien cette préoccupation puisqu'il était consacré au staphylocoque, dont il souligne avec force la place prépondérante parmi les microbes de l'Hospitalisme.

Cette résistance devient alarmante et des malades meurent encore à l'heure actuelle de staphylococcies. Cet état de fait risque de s'aggraver.

On s'est rapidement aperçu, en effet, que certaines souches de staphylocoques étaient capables de produire un enzyme, la Pénicillinase, qui détruit la Pénicilline G.

Ces dernières années, de nouvelles pénicillines semi-synthétiques - dérivées de l'acide 6 amino pénicillanique - ont été utilisées en thérapeutique. Elles n'échappent pas cependant à la loi commune (13). On isole de plus en plus de souches résistantes.

Déjà en 1946, BARBER (2) signalait que 14 % des staphylocoques isolés au London Hospital, étaient résistants à la Pénicilline.

Par la suite et dans le même hôpital, BARBER et ROZWADOWSKA - DOWZENKO (3) rapportaient que ce pourcentage était passé à 38 et 59 % respectivement lors des années 1947 et 1948.

En 1963, on estimait (30) que 90 % des staphylocoques isolés dans les Hôpitaux français étaient Pénicillino résistants et l'on prévoyait déjà une future résistance d'installation plus ou moins rapide, aux Tétracyclines et à l'Erythromycine.

Ces craintes étaient justifiées :

En 1966, et d'après une statistique du laboratoire d'antibiothérapie de l'Institut Pasteur de Paris (30), sur 100 souches de staphylocoques isolées à partir de cas hospitaliers sévères, les pourcentages de souches résistantes étaient les suivants :

- 94 % de souches résistantes à la Pénicilline G, la Phénoxy-Pénicilline, et l'Ampicilline.
- 60 % à la Tétracycline et à la Streptomycine.
- 42 % résistantes à l'Erythromycine.

Nous connaissons bien, maintenant, l'explication de cette résistance croissante du staphylocoque aux antibiotiques. Il est certain qu'il s'est produit une sélection progressive de souches résistantes vis à vis des antibiotiques dont l'emploi est encore trop souvent systématique et non justifié par une infection en cours.

Dans cette lutte contre le staphylocoque toute arme nouvelle est digne d'intérêt.

C'est pourquoi nous nous sommes attachés à l'étude d'un nouvel antibiotique : le chlorhydrate de Lincomycine, particulièrement actif sur le staphylocoque et les autres germes à gram positif.

Nous avons divisé ce travail en trois chapitres :

- Dans le premier chapitre, nous avons réuni sous une forme condensée, les connaissances physico-chimiques et pharmacologiques que nous possédons actuellement sur ce produit.
- Le deuxième chapitre représente le travail expérimental que nous avons accompli : c'est-à-dire l'étude de l'activité bactériostatique et bactéricide sur un certain nombre de souches de staphylocoques pathogènes isolés à partir de prélèvements hospitaliers.
- Quant au troisième chapitre, il relate un certain nombre d'observations cliniques inédites dont nous avons pu suivre l'évolution, tant en milieu médical que chirurgical.

En conclusion, nous avons rassemblé les données bactériologiques et cliniques qui nous semblent devoir être prises en considération pour souligner l'intérêt de ce nouvel antibiotique antistaphylococcique.

C H A P I T R E I

LE CHLORHYDRATE DE LINCOMYCINE :

PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

E T

PHARMACOLOGIQUES.

1) Définition.

Le Chlorhydrate de Lincomycine est un antibiotique nouveau extrait de *Streptomyces lincolnensis*, variété *lincolnensis* isolé d'un échantillon de terre provenant de Lincoln dans le Nébraska (U.S.A.).

2) Historique. (51)

La technique d'analyse des échantillons de terre comme source de nouveaux antibiotiques est maintenant parfaitement au point et l'histoire du chlorhydrate de Lincomycine en est une parfaite illustration.

Sa découverte par MASON, DIETZ et DE BOËR en 1962 (39) montra que la moisissure fournissant le chlorhydrate de Lincomycine était une entité nouvelle non décrite jusqu'alors.

Cet antibiotique a été isolé et caractérisé par HERR et M.E. BERGY en 1963 (27). Les premiers cristaux purs de Lincomycine furent obtenus par les chimistes au moyen d'une méthode de séparation chromatographique très perfectionnée, et d'une séparation à contre-courant. L'agent ainsi décrit reçut le nom générique de chlorhydrate de Lincomycine.

Toujours la même année, HANKA et ses Collaborateurs (25) mirent au point un procédé de dosage microbiologique sensible à 0,25 mcg/ml.

L'activité in vitro et le spectre ont été vérifiés par des études in vivo sur les animaux par LEWIS, CLAPP, GRADY (35).

Les essais sur des souris infectées permirent la vérification du spectre d'activité de la Lincomycine et attestèrent de l'efficacité in vivo.

Des tests approfondis permirent de se rendre compte que la drogue ne produisait aucun effet nuisible chez le rat et le chien.

Après les essais tératogènes chez l'animal, les essais cliniques commencèrent et les premiers bénéficiaires furent des volontaires de la prison d'Oklahoma.

Au cours de l'été 1962, le chlorhydrate de Lincomycine fut utilisé sur une grande échelle en Amérique du Sud.

Ses indications thérapeutiques se dégagèrent rapidement et ce nouvel antibiotique fut alors employé par de nombreux cliniciens des Etats Unis puis d'Europe.

3) Caractéristiques physico-chimiques.

Le chlorhydrate de Lincomycine est un composé monobasique. Il se présente sous forme de cristaux blancs orthorhombiques.

Le chlorhydrate est très soluble dans l'eau et soluble dans le méthanol et l'éthanol : 500 mgm en solution aqueuse et 80 mgm en solution alcoolique.

La base libre est soluble dans l'eau et aussi dans beaucoup de solvants organiques autres que les hydrocarbures (27).

Le chlorhydrate de Lincomycine est stable à la température ambiante pendant 30 mois (22).

Une température de 70° Centigrades maintenue pendant six mois n'altère pas le produit.

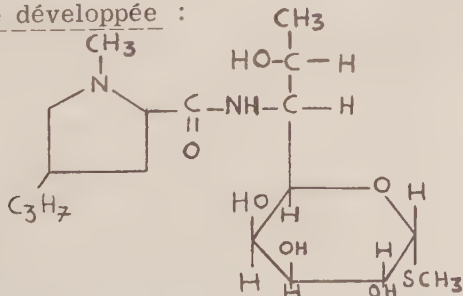
Signalons enfin que le chlorhydrate de Lincomycine ne montre pas d'absorption caractéristique dans l'ultra-violet.

Chimiquement le produit est tout à fait distinct des autres agents antimicrobiens et n'est rattaché à aucun groupe. Ses propriétés chimiques le différencient du groupe des macrolides. Toutefois, d'après K. KAPLAN (33) le produit serait chimiquement très proche de la célesticetine.

Son poids moléculaire est de 452.

Les travaux de HERR et BERGY (27) ont permis de connaître :

- la formule brute : $C_{18} H_{34} N_2 O_6 S - HCl - 1/2 H_2O$
- la molécule est faite en partie d'un amino-acide et d'un sucre : le pyranose comportant une chaîne latérale complexe (51).
- a) la portion hydrocarbonée de la molécule est un thioglycoside d'un amino-octose sous forme de pyranoside, aboutissant à la stéréochimie du galactose.
- b) l'amino-acide est l'acide n-propyl-hygrique.
- c) une liaison amide réunit les deux parties de la molécule sur le Carbone C⁶ du sucre.
- d) formule développée :



influence du pH. (22)

le produit est stable en solution pendant 18 mois, aussi bien en milieu acide qu'en milieu alcalin.

FORIST et BROWN (17) ont montré que des variations même considérables de pH n'altèrent pas sa stabilité: en présence d'acide chlorhydrique déci-normal, sa demi-vie est de 40 heures à 70° C.

De sorte que l'acidité gastrique n'en modifie pas l'activité et qu'une administration orale est possible.

influence des liquides organiques.

Les épreuves in vitro faites par C. LEWIS et Coll. (35) démontrent que la présence de liquides organiques n'altère en rien son activité, même à des concentrations allant jusqu'à 50 % dans le cas du sérum, du liquide pleural ou des urines.

Citons encore les travaux des auteurs japonais: YOSHIOKA et INOMATAY (54) qui ont pu donner la preuve que dans le plasma le chlorhydrate de Lincomycine n'est pas fixé sur une globuline et qu'il n'est pas ainsi inactivé.

4) Etudes pharmacologiques.

I - ABSORPTION.

Nous ne pouvons détailler ici les méthodes employées pour déterminer les taux sériques obtenus après administration de chlorhydrate de Lincomycine. Ces méthodes font appel à la diffusion en gélose (à partir de cylindres) selon la technique décrite par GROVE et RANDALL en 1955 (23) et modifiée par HANKA et Coll. en 1963 (25). On utilise *Sarcina lutea* comme microorganisme test.

La demie-vie biologique de l'antibiotique a été précisée par WAGNER et Collaborateurs (52).

- a) par voie orale : tous les auteurs s'accordent à dire que le médicament est très bien absorbé lorsqu'il est donné par voie orale et les taux sériques relevés sont excellents (50 - 28 - 33).

Selon K. KAPLAN (33) 20 à 35 % de la dose orale de chlorhydrate de Lincomycine est absorbée par le tractus gastro-intestinal à jeun.

Une dose orale unique de 500 mg donne un taux sérique maxima moyen de 3,4 à 5 mcg/ml.

Les taux sériques sont 50 % supérieurs lorsque la posologie est élevée à un gramme.

W. J. HOLLOWAY (28) retrouve des taux aussi efficaces lorsque l'antibiotique est donné par voie orale à raison de 500 mg

toutes les six heures. L'activité antibiotique est décelable une heure après l'administration.

Elle atteint son maximum entre deux et huit heures, persiste pendant 12 heures et reste encore décelable 24 heures après.

Les mêmes constatations se retrouvent dans les travaux de J.J. VAVRA et Coll. (50) : les taux sériques maxima apparaissent quatre heures après l'administration du produit.

Lorsque les dosages sont faits après une dose de 500 mg toutes les six heures, cet auteur retrouve des taux qui se maintiennent entre 2,4 et 3,9 mcg/ml.

Le chlorhydrate de Lincomycine produit donc des taux sériques très intéressants aux doses thérapeutiques mais il faut signaler avec K.KAPLAN (33) que l'absorption gastro-intestinale est maxima à jeun. Une administration orale suivant de près un repas réduit les taux maxima sériques d'environ 50 %.

b) par voie parentérale. P. MA., M. LIM et J.H. NODINE (37) ont particulièrement étudié l'absorption du chlorhydrate de Lincomycine et les taux sériques obtenus après injections intra-musculaires et intra-veineuses.

- 1 - par voie intra-musculaire. les taux sériques maxima obtenus après une heure avec une dose de 300 mg ont une valeur moyenne de 11,7 mcg/ml. L'absorption est rapide et le niveau maximum est obtenu, une heure après l'injection.

Des taux sériques aussi élevés sont rapportés par JAMES-VAVRA (50) :

- pic sérique maxima en moins d'une heure
- Pour une dose unique de 100 mg en IM, le taux sérique obtenu est de 2,7 mcg/ml.
- Pour une dose unique de 600 mg en IM, le taux monte à 11,6 mcg/ml.
- Pour une dose multiple de 600 mg toutes les huit heures en I.M, les taux sériques se maintiennent entre 5,8 et 13,2 mcg/ml.

Les travaux de K. KAPLAN (33) confirment parfaitement ces données : la voie intra-musculaire avec une dose de 600 mg permet d'atteindre un taux sérique maximum très élevé au bout d'une heure. Le taux diminue lentement en 24 heures pour aboutir à des concentrations de 1½/ml ou moins.

- 2 - par voie intra-veineuse. Les études pharmacologiques poussées pratiquées par P. MA et M. LIM (37) ont porté sur la comparaison des taux sériques obtenus après administration par voie intra-musculaire et intra-veineuse.

Par voie intra-veineuse les taux maxima sont obtenus dès la fin de l'injection et s'étagent de 8 à 21,9 mcg/ml avec une valeur moyenne de 12,5 mcg/ml.

Les taux descendent lentement et le taux minimum à la 24ème heure est de 0,5 à 1 mg/litre pour une dose unique de 300 mg.

La même série de travaux a été effectuée par J. VAVRA (50). Cet auteur conclut en disant qu'une perfusion intra-veineuse de deux heures permet d'obtenir des taux sensiblement plus élevés que ceux relevés après une injection intra-musculaire avec la même dose.

De plus, une injection de 600 mg en I.V toutes les six heures, donne des taux sériques s'étagant entre 6,3 et 19,8 mcg/ml.

Comparaison des voies d'administration.

On est frappé par les variations parfois importantes des taux sériques après administration orale obtenus par les différents auteurs.

Ces variations de sujet à sujet se retrouvent dans les dosages de la plupart des autres antibiotiques lorsque l'administration a été faite par voie orale; alors que les individus qui reçoivent l'antibiotique par les deux voies intra-musculaire et intra-veineuse ne montrent pas, lors du dosage des taux sériques, de variations très appréciables. Des taux sériques maxima peuvent être maintenus sans discontinuité pendant 24 heures par une posologie plus fréquente. Une dose toutes les quatre ou six heures permet ainsi d'obtenir des taux sériques efficaces pendant le nycthémère.

C'est encore à P. MA (37) que nous nous référons pour conclure :

Les deux voies d'administration sont comparables car le chlorhydrate de Lincomycine est absorbé rapidement et complètement après injection intra-musculaire.

Pourtant, et toujours d'après cet auteur, les taux sanguins se maintiennent à un niveau maximum plus longtemps lorsque le produit est injecté par voie intra-musculaire.

D'autre part, la voie intra-veineuse favoriserait une excrétion rénale précoce du produit.

" La voie intra-musculaire, conclut-elle, est la meilleure tant au point de vue pharmacologique que clinique. "

II - DIFFUSION.

Le chlorhydrate de Lincomycine se dilue dans l'organisme dans un volume approchant la totalité de l'eau du corps

humain (33). Elle se dilue d'abord dans les espaces extra-cellulaires mais n'y reste pas confinée et est distribuée à nombre de tissus.

Le produit franchit la barrière hémoméningée mais faiblement lorsque les méninges sont saines (41).

Par contre, en cas d'irritation méningée, la concentration dans le liquide céphalo-rachidien peut atteindre 40 % du taux sanguin. C'est ce qui ressort de deux observations publiées par KAPLAN et Coll. en 1965 (32).

Un premier dosage portant sur le liquide céphalo-rachidien d'un sujet qui ne présentait pas de méningite montra un taux décelable mais sans activité antimicrobienne.

L'autre malade était un enfant qui présentait une méningite à Staphylocoque doré. Le taux méningé était de 4 mcg/ml alors que le taux sanguin était de 11 mcg/ml.

L'antibiotique traverse le placenta et est présent dans le lait des rates (20).

Il a été donné à WILLIAM J. HOLLOWAY et à SCOTT (28) de doser le chlorhydrate de Lincomycine dans le liquide pleural d'un jeune enfant de 5 ans, qui présentait une pleurésie consécutive à une pneumonie à pneumocoques.

Cinq heures après une injection intramusculaire de 300 mg du produit, le taux dans le liquide pleural était de 3,7 mcg/ml ce qui était très satisfaisant.

III - CONCENTRATIONS TISSULAIRES.

Il a été montré par KAPLAN et Coll. (33) que des tissus de chiens traités par le chlorhydrate de Lincomycine par voie orale à la dose de 100 mg/kg et par jour pendant un mois contiennent les concentrations suivantes d'antibiotique :

- Rein et Foie : 25 mcg par mg
- Poumons : 10 mcg par g
- Muscles : 3 mcg par g.

D'autre part, l'antibiotique est retrouvé à des concentrations significatives dans la rate, le cœur, le foie, le rein et le poumon de rats traités.

Une activité antimicrobienne constante dans ces organes est retrouvée pendant les deux heures qui suivent une injection intra-veineuse de 25 mg de chlorhydrate de Lincomycine.

Il nous faut insister sur l'excellente concentration de l'antibiotique dans le tissu osseux. Cette particularité intéressante a une incidence thérapeutique que plusieurs auteurs ont signalé et sur laquelle nous reviendrons à propos de nos observations cliniques.

HOLLOWAY, KAHLBAUGH et SCOTT (29) ont pu obtenir des échantillons d'os chez trois malades atteints d'ostéomyélite et traités par le chlorhydrate de Lincomycine.

- Chez l'un des malades un échantillon osseux montra un taux de 2,2 mcg/g après injection intra-musculaire de 600 mg toutes les 6 heures.
- Chez un deuxième malade le taux était moins élevé, 1,1 mcg/g mais après administration orale de 500 mg toutes les 6 heures.
- Pour la troisième malade, la concentration osseuse était de 6,6 mcg/g après injection intra-musculaire de 600 mg toutes les six heures.

La concentration osseuse du produit est donc très satisfaisante et ceci est confirmé par les résultats très intéressants obtenus cliniquement dans le traitement des infections osseuses. Nous y reviendrons lors du Chapitre III.

IV - EXCRETION.

Le chlorhydrate de Lincomycine est excrété pour la plus grande part dans les urines.

Une petite partie est excrétée par la bile (22).

Selon GEDDES et SLEET (19) les taux que l'on peut retrouver dans l'urine sont variables et peuvent être évalués à 13 % de la dose orale alors que 33 % de la dose sont retrouvés dans les fèces

P. MA et M. LIM (37) dans un travail pharmacologique portant sur 25 malades ont étudié l'excrétion urinaire après administration parentérale de chlorhydrate de Lincomycine.

- Pour une dose unique de 300 mg par voie intra-veineuse
le pourcentage retrouvé en moyenne est de 50,8 %
- Pour une dose unique de 300 mg par voie intra-musculaire
le pourcentage moyen retrouvé est de 30,8 %.

L'auteur explique le contraste entre ces deux pourcentages par le fait que les taux sanguins élevés que l'on obtient par voie intra-veineuse favoriseraient l'excrétion rénale précoce du produit, plutôt que le métabolisme endogène. Quoiqu'il en soit, l'excrétion urinaire microbiologiquement active dans les 24 premières heures suivant l'administration de doses parentérales de l'antibiotique, est seulement de

30 à 50 % de la dose initiale. L'auteur conclut en suggérant que la majeure partie du Chlorhydrate de Lincomycine est inactivée par voie endogène bien qu'une fixation tissulaire éventuelle puisse rendre compte de la drogue retrouvée dans les urines.

Des travaux similaires ont été effectués par KAPLAN et Coll. (32) pour l'étude de l'excrétion urinaire après administration orale. Environ 4 à 7 % du produit administré est excrété dans les urines de 24 heures.

Les chiffres retenus par VAVRA (50) sont superposables puisqu'à partir d'une dose unique par voie orale, l'auteur trouve un pourcentage de 3 à 5 % dans les urines.

Mais il faut encore insister sur un fait : les variations individuelles, que l'on peut rencontrer dans le dosage de l'excrétion urinaire de l'antibiotique donné par voie orale, sont probablement imputables à une collecte des urines plus ou moins complète.

5) Etude de la toxicité chez l'animal.

L'étude toxicologique du produit a été particulièrement poussée par K. KAPLAN et L. WEINSTEIN (33).

Il ressort de leurs travaux que certains animaux supportent des doses élevées de chlorhydrate de Lincomycine . C'est le cas pour le lapin, la souris, le singe et le chat. (20)

A l'opposé, le cobaye s'est révélé être très sensible.

- La DL 50 pour la souris est de 1.000 mg/Kg par voie intrapéritonéale.
- La DL 50 pour le rat est de 342 mg/Kg par voie intra-veineuse.
- 11 % des rats traités avec 30 à 300 mg/Kg et par voie orale ont présenté une hydronéphrose,
- des chiens traités pendant six mois avec une dose de 300 mg/Kg ont subi des altérations du parenchyme thyroïdien avec amas lymphocytaires,
- il n'a pas été constaté d'atteintes du système nerveux chez des chats qui avaient reçu 30 à 60 mg/Kg et par jour pendant plus de deux mois par voie intra-musculaire.
- Le cobaye est l'animal le plus sensible : une injection quotidienne en sous-cutané de 75 mg/Kg pendant 10 jours amène la mort de tous les animaux traités.

Ceux-ci présentent les symptômes suivants: anorexie, diarrhée, raideur de la nuque et convulsions. A l'autopsie on remarque des abcès de la paroi de la vésicule biliaire et des exsudats purulents dans l'intestin. L'héмограмme montre une leucopénie et la

présence de granulocytes immatures dans le sang périphérique.

Signalons enfin, que les auteurs ne signalent aucun effet tératogène sur les foetus de rats et de chiens.

6 - Spectre d'action.

On peut désigner le chlorhydrate de Lincomycine, comme un antibiotique à spectre étroit et à quelques exceptions près, actif seulement contre les germes à gram-positif.

A - In Vitro.

De très nombreux travaux ont été effectués sur l'étude du spectre antibactérien de cet antibiotique. Tous s'accordent à mettre en évidence l'efficacité du chlorhydrate de Lincomycine sur les germes à gram positif et en premier lieu sur le staphylocoque.

Il nous faut citer l'importante statistique de Mac LEOD (38) qui porte sur 1.055 souches de Staphylocoques pathogènes isolées à partir de malades de l'Hôpital Général Victoria de Halifax. Cet auteur rapporte que sur ces 1.055 souches, 1.005 étaient sensibles à la Lincomycine, ce travail expérimental ayant été pratiqué à l'aide de disques d'antibiotiques dosés à 2 mcg de chlorhydrate de Lincomycine.

Des résultats analogues apparaissent à travers les études de HOLLOWAY et de son équipe (29) : sur 273 souches de Staphylococcus aureus 271 étaient sensibles à 2 mcg de Lincomycine.

Nous rapporterons également les travaux de W.E. CLAPPER (9) qui viennent encore confirmer l'efficacité antibactérienne du chlorhydrate de Lincomycine : l'auteur a étudié la sensibilité des Staphylocoques à coagulase positive et coagulase négative.

- a) sur 74 souches de Staphylocoques à coagulase positive, il note 88 % de germes sensibles à 10 mcg/ml de chlorhydrate de Lincomycine.

Par comparaison, 85 % étaient sensibles à l'Erythromycine et 40 % seulement à la Pénicilline G.

Sur 49 souches testées à 1 mcg/ml de chlorhydrate de Lincomycine, il note encore 80 % de germes sensibles à la Lincomycine, 80 % également pour l'Erythromycine et 50 % pour la Pénicilline.

- b) sur 51 souches de Staphylocoques à coagulase négative,
CLAPPER trouve 86 % de germes sensibles à 10 mcg/ml
et 76 % à 1 mcg/ml.

Nous ne pouvons pas citer ici tous les nombreux travaux qui ont été faits. Rappelons toutefois les résultats de GRONDIN (22) qui rapportent 95 % de souches de Staphylocoques pathogènes sensibles à 2 mcg de chlorhydrate de Lincomycine ; DAIKOS (14) qui trouve 83 souches sensibles sur 102 et P. MONNET (43) qui, sur 53 souches de Staphylocoques pathogènes testées, a trouvé 41 souches sensibles à 2 mcg de l'antibiotique.

Tous les résultats sont concordants et nous verrons plus loin que nos propres travaux viennent à l'appui des résultats que l'on peut trouver dans la littérature. Il s'en dégage deux notions essentielles

- l'augmentation générale de la résistance des Staphylocoques vis à vis de la Pénicilline G,
- la faible proportion de Staphylocoques pathogènes résistants à l'action du chlorhydrate de Lincomycine.

Mais le spectre d'activité antibactérien du chlorhydrate de Lincomycine n'est pas limité au seul Staphylocoque. Une excellente activité antibactérienne est également démontrée contre les autres germes à gram positif.

- *Diplococcus pneumoniae*
- *Streptococci*
- *Clostridium perfringens*
- *Corynebacterium diphtérieae*.

1) Diplococcus Pneumoniae.

Dans la plupart des études, ce germe s'est révélé très sensible à l'action de l'antibiotique.:

- Pour HOLLOWAY (29) toutes les souches testées se sont montrées sensibles, soit 135 souches.
- GRONDIN (22) rapporte 64 % de souches sensibles à 2 mcg.
- Il en va de même pour HARNECKER (26) qui, sur 11 souches, a trouvé 9 souches très sensibles à l'action de l'antibiotique.

Ces résultats in vitro, sont confirmés in vivo par les nombreuses observations cliniques des mêmes auteurs.

2) Streptococci.

Il ressort de la littérature que les Streptocoques sont très sensibles eux aussi à l'action du chlorhydrate de Lincomycine, sauf peut-être les Streptocoques du groupe D qui montrent fréquemment une résistance certaine à l'antibiotique.

Le groupe le plus sensible est manifestement le groupe A de la classification de Lancefield; mais à l'intérieur de cette classification c'est le Streptocoque β hémolytique qui apparaît comme étant

le plus sensible :

- HOLLOWAY (29) et HARNECKER (26) ont trouvé 100 % de souches sensibles.
- GRONDIN (22) pour sa part, signale 88 % de souches de Streptocoques β hémolytiques sensibles à 2 mcg de chlorhydrate de Lincomycine.

Quant au Streptocoque du groupe D ou Entérocoque, sa croissance n'est que faiblement inhibée par l'antibiotique. On connaît déjà la résistance de ce germe à de nombreux antibiotiques. De la plupart des publications se dégage le fait que le Streptocoque D n'est que peu sensible au chlorhydrate de Lincomycine alors qu'il est resté très sensible à l'Erythromycine.

Les statistiques de DAIKOS (14) portent sur 30 souches de ce germe. Cet auteur ne signale que 6 souches sensibles.

Le même faible pourcentage est retrouvé par HOLLOWAY et Coll. (29) : 20 % seulement de souches sensibles alors que 80 % d'entre elles sont sensibles à l'Erythromycine.

Charles LEWIS (35) trouve 2 souches sensibles mais seulement à 23,7 mcg/ml de chlorhydrate de Lincomycine.

Seuls les pourcentages publiés par GRONDIN (22) sont meilleurs car, portant sur 50 souches de Streptocoques D, il a noté 40 % de souches sensibles à 2 mcg.

Quoi qu'il en soit, il apparaît déjà que le chlorhydrate de Lincomycine n'est que faiblement actif sur la plupart des souches d'Entérocoque et que son emploi dans le domaine de la pathologie de ce germe sera très restreint.

Toutefois, dans le cadre des germes à gram positif, le spectre antibactérien du chlorhydrate de Lincomycine n'est pas restreint à la seule famille des micrococcaceae

Cet antibiotique est également actif contre :

- *Corynebacterium diphteriae*,
- *Clostridium perfringens*,
- *Plectridium tétani*.

Dans les quelques travaux qui ont porté sur le bacille Diphtérique, ce dernier s'est montré très sensible à l'action du Chlorhydrate de Lincomycine.

HARNECKER (26) a ainsi étudié le comportement de 22 souches de *Corynebacterium diphteriae*. 20 souches étaient très sensibles au chlorhydrate de Lincomycine alors que 5 étaient

résistantes à la Pénicilline.

Pour être complets signalons enfin que LEWIS (35) et Mac LEOD (38) ont trouvé quelques souches de *Clostridium perfringens* sensibles au produit.

Le spectre du chlorhydrate de Lincomycine est un spectre étroit avons-nous dit plus haut. En effet, son action semble bien se limiter aux germes à gram positif, car, et l'on va s'en rendre compte, les bactéries à gram négatif ne sont que peu ou pas influencées par son action antibactérienne.

Prenons le cas des *Neisseriaceae*, par exemple. Toutes les souches de cette famille testées par les différents chercheurs se sont montrées résistantes ou faiblement sensibles.

Les résultats des travaux de MAYER A. GREEN (40) sont particulièrement évocateurs :

- des cultures microbiennes à partir de prélèvements de nez ou de gorge, ont été effectuées avant et après traitement par le chlorhydrate de Lincomycine chez 51 malades. Or, l'auteur a constaté que le nombre de colonies de *Neisseriaceae* augmentait après antibiothérapie dans les proportions suivantes:

Neisseria catarrhalis : 48 colonies avant le traitement
55 colonies après le traitement

Neisseria flava : 27 colonies avant le traitement
36 colonies après le traitement

Sur les 6 souches de *Neisseria meningitidis* étudiées, toutes les souches étaient résistantes à 50 mcg/ml. Les mêmes résultats sont rapportés par Mac LEOD (38). Signalons enfin que WALTERS (53) aurait traité trois malades atteints d'arthrite gonococcique avec succès mais à l'aide de doses fortes. Ce qui laisse à penser que certaines souches de *Neisseria gonorrhoeae* seraient sensibles, mais à des concentrations d'antibiotique importantes.

Pour ce qui est des Bactériales, l'ensemble des bactéries testées, que ce soient :

les *Parvobacteriaceae*,
les *Enterobacteriaceae*
ou les *Pseudomonadaceae*,

ont toutes été trouvées résistantes par les différents auteurs. Nous nous limiterons à rapporter les résultats de deux chercheurs :

- DAIKOS (14) qui sur 20 souches de *Proteus*, *Escherichia coli*, et *Klebsiella*, a trouvé 20 résistances.
- W.E. CLAPPER (9) qui a travaillé sur de nombreuses souches de *Escherichia coli*, *Aerobacter aerogenes*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas*, et a constaté que toutes ces espèces étaient

résistantes à plus de 100 mcg/ml de chlorhydrate de Lincomycine.

Nous terminerons en signalant que ce même auteur a rencontré deux souches sensibles sur 12 d'Hémophilus.

Tous ces résultats sont conformes, on le verra, à l'expérience clinique générale de l'antibiotique.

B - Spectre in vivo.

Les études in vivo du spectre du chlorhydrate de Lincomycine font appel aux procédés décrits par LEWIS et Coll. (36) : on produit des infections rénales chroniques chez la souris comme l'ont montré SMITH et DUBOS (48) par une injection intra-veineuse de 0,2 ml d'une suspension de staphylocoques contenant de 10^6 à 10^7 germes par ml. Les résultats in vivo confirment tout à fait les études in vitro du spectre du chlorhydrate de Lincomycine.

Cet antibiotique est actif sur les souches de germes à gram -positif et reste sans action vis à vis des germes à gram-négatif.

Le développement d'une pyélonéphrite chronique expérimentale est prévenu chez 50 % des animaux traités par le chlorhydrate de Lincomycine. Nous empruntons les résultats suivants à K. KAPLAN (33).

Par voie sous-cutanée, les doses protectrices sont les suivantes :

- 0,7 mg/kg pour *Streptococcus pyogenes*
- 6,5 mg/kg pour *Staphylococcus aureus*
- 18 mg/kg pour *Diplococcus pneumoniae*
- 29 mg/kg pour *Streptococcus viridans*.

Par voie orale, ces doses doivent être multipliées par 2 à 6 pour obtenir les mêmes effets. Mais il ressort de toutes les études, que l'antibiotique est inefficace pour protéger les souris infectées par les souches de germes à gram-négatif : *Klebsiella*, *Pasteurella*, *Salmonella*, *Escherichia*, *Pseudomonas* et *Proteus*, et ceci même à des doses importantes.

Concluant ses travaux, LEWIS (35) signale que l'activité antibactérienne du chlorhydrate de Lincomycine a été tout aussi efficace pour contrôler les infections expérimentales produites par des souches de staphylocoques résistantes aux autres antibiotiques et en particulier à l'Erythromycine.

Ces résultats confirment donc les données in vitro du spectre et, à travers les infections expérimentales est démontrée l'activité thérapeutique de ce nouvel antibiotique.

7 - Mode d'action :

Le chlorhydrate de Lincomycine est un antibiotique bactériostatique. Il possède une action bactéricide sur certaines souches de germes et à certaines concentrations. Nous détaillerons, dans le chapitre II, les différentes données sur les concentrations minima bactériostatique et bactéricide relevées dans la littérature et confrontées avec nos expérimentations personnelles.

L'école de K. KAPLAN et L. WEINSTEIN (33) a essayé de mettre en évidence le mécanisme intime d'action de l'antibiotique. Ces auteurs ont étudié le devenir d'un acide aminé dans la phase de croissance logarithmique du Staphylocoque doré. L'acide aminé employé a été la Lysine marquée par le Carbone C₁₄. Ils ont pu ainsi démontrer que l'incorporation de l'acide aminé dans la fraction protéique des microorganismes est inhibée à 92 % par 50 mcg par ml de chlorhydrate de Lincomycine. Il y aurait donc interférence avec la synthèse protéique.

Ces mêmes auteurs, se référant aux travaux de JOSTEN et HALLEN (31) ont également montré que la synthèse d'acide ribonucléique n'est pas bloquée par l'antibiotique, alors que la synthèse d'acide désoxyribonucléique est inhibée après quinze minutes d'action du chlorhydrate de Lincomycine.

Ainsi donc, cet antibiotique n'agirait-il pas directement sur la paroi bactérienne mais son action se situerait plutôt à l'intérieur même du cytoplasme en empêchant la synthèse protéique du germe. De sorte que, tout laisse à penser comme le suggère FEINGOLD (16), que le mode d'action du chlorhydrate de Lincomycine est probablement identique à celui de l'Erythromycine, du Chloramphénicol et des Tétracyclines.

8 - Résistance .

I) Résistance spontanée.

Les études du spectre antibactérien du chlorhydrate de Lincomycine nous ont déjà montré que les germes à gram négatif étaient résistants même à des doses élevées d'antibiotique.

Parmi les germes à gram positif, la résistance naturelle rencontrée paraît peu importante :

- Pour le Staphylocoque, le pourcentage de résistance varie selon les auteurs :

Pour Mac LEOD (38) ce pourcentage est de 4,8 % (résultats portant sur plus de 1000 souches).

Pour GRONDIN (22) il est de 5 % .

Le taux est même plus faible pour HOLLOWAY (29) puisqu'il ne

trouve que deux souches résistantes sur 273. Par contre, d'autres auteurs rapportent des pourcentages plus élevés et notamment DAIKOS (14) qui signale 15 % de souches résistantes à 5 mcg/ml chez des malades de Grèce. W.E. CLAPPER (9) trouve pour sa part 20 % de Staphylocoques à coagulase positive résistants à 1 mcg/ml de chlorhydrate de Lincomycine et 24 % de Staphylocoques à coagulase négative résistants aux mêmes doses. Ces taux ne sont plus que de 12 % et 14 % lorsque la concentration de l'antibiotique est de 10 mcg/ml.

- Pour les autres cocci à gram positif

le Streptocoque β hémolytique : la plupart des souches sont très sensibles. Aucune résistance pour HARNECKER (26) et HOLLOWAY (29). Enfin, pour GRONDIN (22) 12 % environ des souches seraient résistantes d'emblée.

le Pneumocoque est très sensible également bien que HARNECKER (26) ait rencontré 2 souches résistantes sur 11.

tous les auteurs insistent sur la résistance montrée par le strep-tocoque D. Les pourcentages notés sont les suivants :

- 60 % de germes résistants pour GRONDIN (22)
- 80 % pour HOLLOWAY (29)
- 90 % pour DAIKOS (14)

Dans des études comparatives avec le chlorhydrate de Lincomycine, les auteurs signalent tous que le streptocoque D ne montre que peu de résistance vis à vis de l'Erythromycine qui garde là une de ses meilleures indications.

Il nous faut encore relater que K. KAPLAN et son équipe (32) ont essayé de mettre en évidence le mécanisme intime de cette résistance spontanée. Nous ne pouvons ici détailler leurs travaux. Disons simplement qu'ils avaient émis l'hypothèse que les bactéries résistantes élaboraient une substance capable d'inactiver ou de détruire le chlorhydrate de Lincomycine. Mais toutes leurs recherches sont restées vaines.

II) Résistance induite .

- a) in vitro : toutes les recherches pour mettre en évidence le dé-là nécessaire à l'installation d'une résistance chez un germe sont identiques dans le principe : on utilise la technique de repiquages en séries sur des milieux avec antibiotiques. Différentes souches de staphylocoques sont cultivées sur des milieux additionnés d'antibiotique à doses croissantes. Dans ce procédé, la culture qui pousse dans la concentration d'antibiotique la plus forte dans les dilutions en séries, est utilisée comme inoculum pour les tests de sensibilité suivants.

Toutes les publications soulignent le même fait : le délai d'apparition d'une résistance au chlorhydrate de Lincomycine est assez long.

Pour K. KAPLAN (32) 27 à 30 transferts sont nécessaires pour que les staphylocoques montrent une tendance, faible d'ailleurs, à développer une résistance. Les tests de sensibilité, déterminés par la concentration minima inhibitrice, avant l'adjonction d'antibiotique s'étagaient de 0,38 à 1,5 mcg/ml. Ces valeurs étaient passées à 0,75 et 6,3 mcg/ml à la fin des tests.

LEWIS, CLAPP et GRADY (35) ont poussé plus loin encore leurs recherches en étudiant le développement d'une résistance par des microcoques résistants d'une part et aussi par des microcoques sensibles d'autre part. De plus, dans la même expérimentation ils ont pu comparer deux antibiotiques : l'Erythromycine et le chlorhydrate de Lincomycine. Il en ressort :

- que pour des microcoques résistants aux antibiotiques, cinq transferts sont nécessaires pour multiplier par 10 la résistance au chlorhydrate de Lincomycine, alors que 6 transferts sont nécessaires pour arriver au même résultat avec l'Erythromycine. Ce qui laisse à penser que les délais d'apparition d'une résistance par les staphylocoques seraient les mêmes pour les deux antibiotiques.
- Mais pour des microcoques sensibles aux deux antibiotiques, sept transferts sont nécessaires pour multiplier par dix la résistance au chlorhydrate de Lincomycine alors que cinq transferts seulement arrivent au même résultat avec l'Erythromycine. Les auteurs n'hésitent pas à conclure que les staphylocoques antibiotico-sensibles développent une résistance à l'Erythromycine plus rapidement qu'au chlorhydrate de Lincomycine. Pour eux enfin, tous ces résultats traduisent un fait certain : le chlorhydrate de Lincomycine, tout comme l'Erythromycine, ne permet pas le développement d'une résistance à un échelon.

b) in vivo : il n'a pas été constaté de développement d'une résistance rapide in vivo par le staphylocoque.

- chez l'animal . Nous nous référons au travail expérimental de C. LEWIS (35). L'inoculum est représenté par un implant gélosé qui est placé dans l'abdomen des lapins. Ceux-ci reçoivent des doses croissantes d'antibiotique. La sensibilité du staphylocoque in vivo est testée au premier passage sur le lapin, puis au quinzième passage. A ce moment la sensibilité des souches est restée la même qu'en début d'expérimentation.
- chez l'homme . Ce n'est que très rarement qu'a été rapporté le cas du développement d'une résistance in vivo par le staphylocoque vis à vis du chlorhydrate de Lincomycine.

MAYER A. GREEN (40) rapporte pourtant que sur 79 souches de germes sensibles avant traitement, 13 % étaient devenues résistantes chez les malades traités au chlorhydrate de Lincomycine.

DAIKOS (14) a pu constater les mêmes faits.

HOLLOWAY (29) signale lui aussi un cas intéressant car fort démonstratif d'une éventuelle résistance in vivo : un isolement à partir d'un malade atteint de Pyélonéphrite aigüe avait montré la présence de staphylocoque doré sensible à 3,12 mcg de chlorhydrate de Lincomycine. On administra donc cet antibiotique. La réponse clinique fut d'abord favorable, puis il y eut une rechute. Un deuxième isolement retrouva un staphylocoque doré résistant à plus de 100 mcg/ml de chlorhydrate de Lincomycine.

La lysotypie montra que la souche sensible puis la souche résistante appartenaient au même type phagique.

Quoiqu'il en soit cette observation remarquable reste isolée dans la littérature et nous n'avons pas encore actuellement un recul suffisant pour conclure.

III) Résistance croisée.

On dit qu'il y a résistance croisée lorsque une bactérie devenue résistante à un antibiotique, le devient également à un autre antibiotique. L'existence d'une résistance croisée entre le chlorhydrate de Lincomycine et les antibiotiques du groupe macrolide a fait l'objet de plusieurs études. BARBER et GARROD (4) d'une part, et LEPPER et Coll. (34) d'autre part ont établi que les staphylocoques développent une résistance pour l'Erythromycine plus rapide que pour un autre antibiotique, mis à part la Streptomycine.

Disons déjà que seuls, BARBER et WATERWORTH (5) ont pu démontrer la possibilité d'une résistance croisée in vitro entre le chlorhydrate de Lincomycine et l'Erythromycine mais seulement après 25 à 32 transferts de staphylocoques cultivés en présence des deux antibiotiques. Avant eux, BRANCH (7) n'avait pu faire la preuve d'une résistance croisée spontanée entre les deux antibiotiques et MACLEOD (38) non plus. Il est vrai que la structure chimique des deux antibiotiques est très différente puisque l'Erythromycine possède la fonction lactone macrolide comme l'Oléandomycine. MULLINS (44) parle même d'antagonisme entre Erythromycine et chlorhydrate de Lincomycine. Il faut aussi souligner que la plupart des souches testées par les chercheurs et qui étaient résistantes au chlorhydrate de Lincomycine, se sont révélées sensibles à l'Erythromycine (HOLLOWAY (29) HARNECKER (26)). La résistance au chlorhydrate de Lincomycine ne s'accompagne pas obligatoirement d'une résistance à l'Erythromycine ou aux autres antibiotiques. D'après CLAPPER (9) sur neuf souches résistantes à 100 mcg de chlorhydrate de Lincomycine, sept étaient résistantes à 100 unités de Pénicilline G et quatre résistantes

à 100 mcg d'Erythromycine. Sur onze souches très résistantes à l'Erythromycine sept étaient sensibles au chlorhydrate de Lincomycine. Nous rapporterons encore l'opinion de W. HOLLOWAY (29) qui, sur 37 souches de staphylocoques résistantes à l'Erythromycine, a trouvé 35 souches sensibles au chlorhydrate de Lincomycine. L'auteur conclut même à l'absence apparente de résistance croisée entre ces deux antibiotiques.

Nous nous garderons bien de prendre parti. Toutefois, et malgré la différence de structure chimique entre les antibiotiques du groupe macrolide et le chlorhydrate de Lincomycine, deux notions sont importantes : d'une part, le fait que les délais d'apparition du développement d'une résistance par les staphylocoques soient les mêmes pour les macrolides et la Lincomycine. Et d'autre part la similitude d'action des antibiotiques sur les staphylocoques. Pour terminer précisons qu'il n'a pas été rapporté de cas de résistance croisée entre le chlorhydrate de Lincomycine et les autres antibiotiques usuels comme la Pénicilline, la Streptomycine, l'Oléandomycine ou le Chloramphénicol

9 - Posologie .

La posologie efficace doit apporter dans le sang une concentration d'antibiotique supérieure ou égale à la concentration minima inhibitrice pour un germe donné. Nous avons vu avec KAPLAN (32) que la majorité des germes sensibles au chlorhydrate de Lincomycine sont inhibés par une concentration d'antibiotique de l'ordre de 3 mcg/ml et même moins. Il va sans dire que chaque souche de germe dans chaque espèce sensible peut réclamer des concentrations sériques plus ou moins élevées, et c'est le cas de plusieurs souches de pneumocoques par exemple. D'où l'intérêt en pratique d'effectuer des tests de sensibilité sur chaque germe isolé à partir d'un prélèvement pathologique.

Par voie orale :

1) chez l'adulte :

Pour KAPLAN (32) une dose de 500 mg à 1 g au moment des repas ou de 500 mg à jeûn, produit des taux sériques trop bas. Mais une dose de 1 g donnée par la bouche et à jeûn apporte des taux plasmatiques avoisinant ceux requis pour une inhibition correcte des germes in vitro.

Pour HOLLOWAY (29) la posologie par voie orale est efficace si le chlorhydrate de Lincomycine est donné à raison de 500mg toutes les 6 heures. De plus, les doses fractionnées permettent de maintenir des taux sériques bactériologiquement efficace pendant la durée du nyctémère.

- Chez l'enfant : La posologie orale est également possible. NUNNERY (45), dans une publication portant sur les cas de 58 enfants du Children's Memorial Hospital (Oklahoma), a obtenu des taux sériques satisfaisants avec des doses de 33 mg par kilo et par jour, fractionnées

C H A P I T R E I I

EXPERIMENTATION DU

CHLORHYDRATE DE LINCOMYCINE

SUR LES STAPHYLOCOQUES PATHOGENES

BACTERIOSTASE, BACTERICIDIE

Les données générales sur le spectre antibactérien du Chlorhydrate de Lincomycine nous ont incité à centrer notre expérimentation bactériologique sur les staphylocoques pathogènes.

Après avoir brièvement précisé l'origine et l'identification des souches utilisées, nous exposerons notre étude bactériostatique: antibiogramme, détermination de la concentration minima inhibitrice en milieu liquide. L'activité bactéricide exposée à la suite a fait l'objet d'une expérimentation en milieu liquide et d'une étude particulière par la technique du transfert sur cellophane.

1) Origine et Identification des staphylocoques étudiés.

Les souches de staphylocoques étudiées ont été isolées soit chez des malades de ville, soit chez des malades hospitalisés, à partir de produits pathologiques divers : prélèvements de gorge, pus d'abcès, de furoncles, de suppurations diverses, en particulier auriculaires ; quelques souches proviennent de coproculture et d'hémoculture.

Nous n'avons retenu que les souches possédant les caractères classiques de pathogénicité : production d'une coagulase active sur le plasma de lapin, fermentation de la mannite en milieu de Chapman, colonies caractéristiques sur milieu de Baird-Parker (10).

2) Etude bactériostatique.

a) Antibiogramme.

La sensibilité aux antibiotiques de 50 souches a été recherchée par la technique des disques de l'Institut Pasteur, en utilisant la gélose spéciale pour antibiogramme I.P., pH 7,1.

En ce qui concerne la sensibilité au chlorhydrate de Lincomycine, elle a été recherchée à l'aide de disques de 6 mm de diamètre renfermant 10 mcg de substance. L'absence de zone d'inhibition indique la résistance de la souche considérée.

L'analyse comparée des résultats de ces antibiogrammes avec ceux d'autres auteurs (46 - 22 - 38) permet de mettre en évidence des pourcentages de résistances sensiblement analogues d'un auteur à l'autre, en ce qui concerne les antibiotiques journellement utilisés : Pénicilline, Streptomycine, Tétracycline, Erythromycine, Chloramphénicol, Novobiocine, Kanamycine.

Les staphylocoques pathogènes présentent donc des pourcentages notables de résistance vis à vis de la Pénicilline G, du groupe de la Streptomycine, de la famille des Tétracyclines, du groupe des Macrolides, l'ensemble de ces antibiotiques étant utilisé depuis de nombreuses années déjà.

T A B L E A U I

	Péni- cilline	Strepto- mycine	Tétra- cycline	Erythro- mycine	Chlo- ramphé- nicol	Novo- biocine	Kana- mycine	Linco- mycine	Nombre de souches
	-	-	-	-	-	-	-	S	9
	R	-	-	-	-	-	-	S	13
	-	R	-	-	-	-	-	S	1
	-	-	R	-	-	-	-	S	2
	R	-	R	-	-	-	-	S	3
	R	-	-	-	R	-	-	S	1
	-	R	R	-	-	-	-	S	1
	-	-	R	-	-	-	R	S	1
	R	R	R	-	-	-	-	S	3
	R	-	-	R	-	-	R	S	1
	-	R	R	R	-	-	-	S	1
	R	R	R	R	-	-	-	S5 R3	8
	R	R	R	-	R	-	-	S	1
	-	R	R	R	R	-	-	S	1
	R	R	R	R	R	-	-	S	1
	R	R	R	-	R	R		S	1
	R	R	R	R	-	-	R	S	1
Nombre de souches résistantes à chaque antibiotique	33	19	24	14	5	1	4	3	50
%	66	38	48	28	10	2	8	6	

Pour ce qui est de la sensibilité de nos souches au chlorhydrate de Lincomycine, elle est très élevée puisque 94 % de nos souches se sont montrées sensibles à cet antibiotique, chiffres pleinement corroborés par A.J. Mac LEOD et Coll. (38) et C. GRONDIN et Coll. (22).

Cette excellente activité du chlorhydrate de Lincomycine ne doit pas nous étonner et ce fait doit être rapproché des conclusions de PERCEBOIS et Coll. (46) qui ont montré l'excellente activité antistaphylococcique d'antibiotiques relativement récents, tels la Rifamycine S.V., la Staphylomycine ou la Pristinamycine. L'évolution dans le temps de la sensibilité de souches microbiennes aux antibiotiques est en général malheureusement défavorable ; l'exemple des macrolides est là pour le prouver.

Il est enfin un fait à souligner : les trois souches que nous avons trouvées résistantes d'emblée au chlorhydrate de Lincomycine présentaient toutes les trois le même antibiotype : résistantes à la Pénicilline, la Streptomycine, la Tetracycline et à l'Erythromycine (15). Ceci est à rapprocher des cinq souches isolées par GRONDIN (22) résistantes d'emblée au chlorhydrate de Lincomycine et qui possèdent un antibiotype excessivement voisin de celui de nos souches.

Des connaissances plus approfondies sur le mécanisme par lequel les staphylocoques pathogènes résistent au chlorhydrate de Lincomycine, devraient nous permettre un jour de mieux comprendre ces faits actuellement inexplicables.

b) Détermination de la concentration minimale inhibitrice. (C.M.I.)

Nous avons utilisé la technique des dilutions sériées en milieu liquide en réalisant pour 21 souches de staphylocoques pathogènes, des gammes de dilution au demi, de 100 à 0,05 mcg de chlorhydrate de Lincomycine par ml, ainsi qu'un tube témoin de la croissance bactérienne sans antibiotique. Le milieu employé a été le bouillon nutritif de l'Institut Pasteur (8) ensemencé avec une concentration finale de 10^6 germes par ml. La lecture de la C.M.I. a été effectuée après 18 heures de séjour à l'étuve à 37°.

Nos résultats, qui recoupent sensiblement ceux d'autres auteurs (29 - 35 - 15 - 1) sont rapportés dans le tableau II où il est facile de constater que la quasi-totalité des souches ont leur croissance inhibée par une concentration de 3,1 mcg/ml, ce chiffre étant facilement obtenu dans le sérum sanguin chez l'homme après administration par voie orale d'une seule prise de 500 mg (33). On sait d'ailleurs qu'une prise de 1 g par voie orale permet d'obtenir alors des taux sanguins variant entre 5 et 8 mcg/ml de sérum.

En ce qui concerne la souche dont la C.M.I. est de 12,5 mcg/ml, elle reste dans les limites accessibles en thérapeutique,

puisque une injection intra-musculaire de 600 mg répétée toutes les 8 heures permet d'obtenir des taux sériques allant de 5,8 à 13,2 mcg/ml. (50)

Enfin, pour les souches dont la C.M.I. serait plus élevée, ce que nous n'avons pas observé dans cette expérience, il est bon de rappeler que la voie veineuse en perfusion à la dose de 600 mg toutes les 6 heures permet d'obtenir des taux sériques s'élevant entre 6,3 et 19,8 mcg/ml. (50).

A titre indicatif, nous rappellerons que la concentration minimale inhibitrice des streptocoques et pneumocoques est sensiblement du même ordre que celle des staphylocoques : de 0,1 à 1,6 mcg/ml selon C. LEWIS et Coll. (35), de 0,4 à 0,8 selon K. KAPLAN (33). Toutefois les streptocoques du groupe D sont pratiquement résistants avec une C.M.I. variant entre 1,6 et 50 mcg/ml et même au-delà (33 - 35).

T A B L E A U I I

Nombre de germes à tester	Nombre de souches sensibles aux taux ci-dessous en mcg/ml								
	0,4	0,8	1,6	3,1	6,2	12,5	25	50	100
21	1	9	8	2	-	1	-	-	-

3) Bactéricidie.

Le pouvoir bactéricide du chlorhydrate de Lincomycine a été recherché par la numération des germes survivant après 18 heures de contact avec l'antibiotique. Cette expérimentation s'effectue donc au moment de la lecture de la C.M.I. en repiquant tous les tubes de culture dont la concentration en antibiotique est égale ou supérieure à la C.M.I. de chaque souche.

Cette numération des germes survivants est réalisée par la technique des stries sur gélose en comparaison avec le nombre des germes ensemencés. Les résultats sont donnés en pourcentage de germes survivants par rapport à l'inoculum. En pratique on compare la croissance des tubes repiqués à celle de dilutions de 10 en 10 de l'inoculum. La concentration minimale bactéricide (C.M.B.) retenue est celle qui ne laisse au maximum que 0,01 % de germes survivants.

Nos résultats sont rassemblés dans le tableau III. L'activité bactéricide apparait pour l'ensemble des souches à des concentrations de 8 à 128 fois supérieures à la C.M.I. Ceci est en accord avec d'autres travaux analogues. W.J. HOLLOWAY (28) testant 29 souches de staphylocoques pathogènes indique un taux bactériostatique de 1,6 à 6,2 mcg/ml et des C.M.B. de 6,2 à 50 mcg/ml. K.KAPLAN et Coll. (32) rapportent, pour 60 souches de staphylocoques, une C.M.I. allant de 0,8 à 3,1 mcg/ml et précisent que pour 20 % environ des souches étudiées un effet bactéricide était noté à la concentration immédiatement supérieure à celle exerçant l'effet bactériostatique.

Nos résultats qui montrent que pour 80 % environ de nos souches, la C.M.B. est égale ou supérieure à 12,5 mcg/ml, permettent donc de dire que le chlorhydrate de Lincomycine est un antibiotique essentiellement bactériostatique. En effet, de telles concentrations ne sont qu'exceptionnellement obtenues dans le sérum sanguin.

Toutefois, 15 % de nos souches présentaient des C.M.B. sensiblement égales à la C.M.I. Ces résultats recourent bien ceux de KAPLAN et Coll. (32) cités ci-dessus.

NOM DE LA SOUCHE	C. M. I. (mcg/ml)	C. M. B. (mcg/ml)	Rapport $\frac{\text{CMB}}{\text{CMI}}$
ROU.	0,4	12,5	32
GIL.	0,8	12,5	16
BIC.	0,8	100	128
MAU.	0,8	25	32
BRU.	0,8	50	64
DIN.	0,8	12,5	16
DES.	0,8	3,2	4
HER.	0,8	12,5	16
FAM.	0,8	25	32
DUH.	0,8	50	64
CHA.	1,6	1,6	1
MER.	1,6	50	32
TIF.	1,6	1,6	1
MAD.	1,6	1,6	1
TRE.	1,6	12,5	8
TAC.	1,6	50	32
MAR.	1,6	50	32
PRO.	1,6	50	32
DUR.	3,2	100	32
AUR.	3,2	100	32
DEP.	12,5	50	4

T A B L E A U I I I

4) Etude du pouvoir bactéricide des associations d'antibiotiques à base de chlorhydrate de Lincomycine.

Cette étude a été réalisée selon la méthode de la disposition en croix dérivée du transfert sur cellophane (12). Nous en rappellerons brièvement le principe :

- Technique : On fait préalablement diffuser durant 24 heures à 37°C les antibiotiques dans une gélose de base (gélose pour antibiogramme Institut Pasteur), à partir de bandes de papier buvard. Ces bandes sont disposées selon 2 axes perpendiculaires. Un trou carré de 8 mm de côté est pratiqué dans la gélose au centre de la boîte de Pétri, afin d'empêcher la diffusion anarchique des antibiotiques à ce niveau. On réalise ainsi pour chaque quart de boîte une association de deux antibiotiques, ce qui permet d'étudier quatre associations à la fois.

On applique sur la gélose un tambour stérile obtenu en tendant un morceau de cellophane sur un anneau de verre Pyrex au moyen de deux bracelets de caoutchouc. On ensemence par flottage l'intérieur du tambour avec une dilution d'une culture de 24 heures du germe à tester. On place le tout à l'étuve à 37° durant 24 heures. Au bout de ce temps de contact, on transfère le tambour sur une gélose (gélose pour antibiogramme, Institut Pasteur), non imprégnée d'antibiotique. Vingt quatre heures plus tard, on peut observer la croissance de colonies de survivants à l'intérieur des quatre zones d'inhibition en équerre produites par les bandes d'antibiotiques. Ce tambour est ensuite photographié. (cf. fig. 1, 2 et 3).

La lecture des images se fait de la façon suivante:

- une croissance bactérienne réalisant un angle droit caractérise l'indifférence, chaque antibiotique agissant pour son propre compte sans être influencé par l'autre.
- en cas de synergie, (et nous avons réuni sous ce terme synergie et addition par commodité pour l'interprétation clinique) on observe un angle arrondi, plus ou moins ouvert (image en angle obtus), les deux antibiotiques potentialisant réciproquement leur efficacité.
- au contraire, s'il y a antagonisme, la croissance bactérienne est supérieure au niveau du sommet de l'angle à ce qu'elle est en d'autres points (image en angle aigu). (11)
- Résultats : Nos expériences ont porté sur les 21 souches de staphylocoques pathogènes dont nous avons précédemment déterminé la C.M.I. et la C.M.B. Nous avons utilisé des bandes imprégnées à l'aide des solutions d'antibiotiques suivantes:

Pénicilline (P)	1000 mcg/ml	Auréomycine (A)	200 mcg/ml
Méthicilline (M)	500 "	Tétracycline (T)	200 "
Streptomycine (S)	500 "	Terramycine (O)	200 "
Néomycine (N)	1500 "	Erythromycine (E)	200 "
Framycétine (F)	1500 "	Spiramycine (Sr)	1500 "
Kanamycine (K)	500 "	Oléandomycine (Ol)	800 "
Chloramphénicol (C)	1000 "	Novobiocine (No)	100 "
Colistine (Co)	650 "	Bacitracine (B)	400 "
Polymyxine (Po)	400 "	Rifamycine SV (R)	50 "
		Lincomycine (L)	500 "

Les résultats de l'action bactéricide des différentes associations désignés par : "S" (synergie)
 "I" (indifférence)
 "A" (antagonisme),

sont rassemblés dans le tableau IV.

Dans ce tableau, les résultats notés " Ad " désignent l'addition (limite inférieure de la synergie). Par contre dans le tableau V où nous avons groupé les différents résultats de chaque association, synergie et addition sont regroupées dans la colonne " S ".

Quelques constatations s'imposent :

- sur 242 associations réalisées, nous avons obtenu ,
 - 167 synergies (soit 69 %)
 - 59 indifférences (soit 24 %)
 - 16 antagonismes (soit 7 %).

L'interprétation de ces associations sur le plan pratique, appelle toutefois des remarques. En effet, on ne doit associer des antibiotiques que dans la mesure où l'on court le moins de risques de créer un antagonisme, tout en ayant le plus de chances d'obtenir une synergie. Cependant, on préférera toujours une indifférence entre deux antibiotiques présentant un effet bactéricide important sur la souche à étudier à une association synergique laissant un grand nombre de survivants ; en effet, l'importance en valeur absolue du pouvoir bactéricide d'un antibiotique, facile à constater sur les photographies, constitue un élément précieux d'orientation thérapeutique.

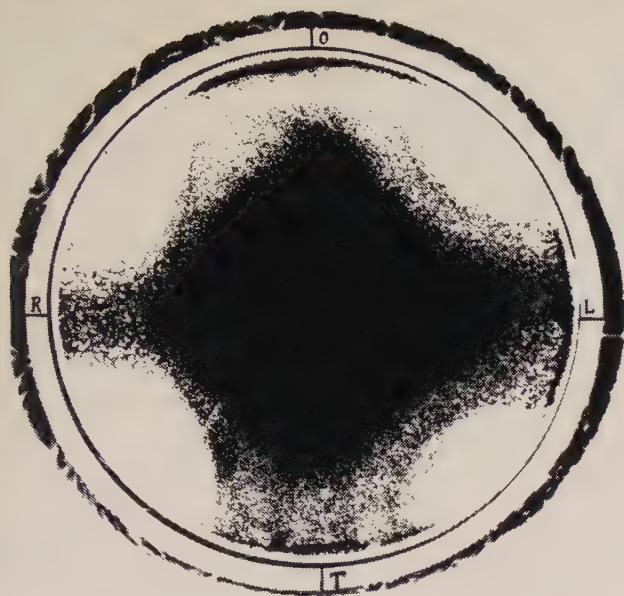


FIGURE 1

STAPHYLOCOCCUS
AUREUS (Souche HER)

L - T : Synergie

L - O : Synergie

FIGURE 2

STAPHYLOCOCCUS
AUREUS (Souche MER)

L - Sr : Synergie

L - Ol : Synergie

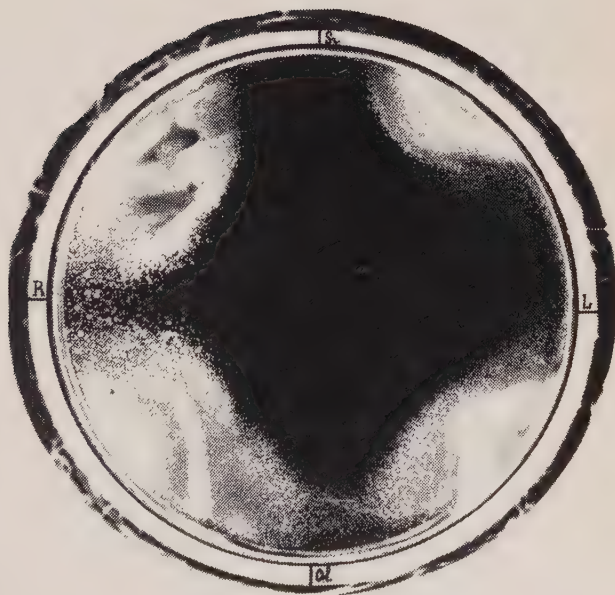




FIGURE 3

STAPHYLOCOCCUS AUREUS

(Souche TRE.)

L - E : Antagonisme

L - Sr : Antagonisme

ASSOCIATION	AUR.	BIC.	BRU.	CHA.	DEP.	DES.	DIN.	DUH.	DUR.	FAM.	GIL.	HER.	MAD.	MAR.	MAU.	MER.	PRO.	ROU.	TAC.	TIF.	TRE.
LP	I			A		I			Ad		S	I								I	Ad
LM	I	A		A	S	I			Ad			S			A	A		A	S	I	Ad
LS	Ad			Ad	Ad	I	I	S	Ad		S	S	I		A		S			I	S
LN		I	S	S		I	I	S	Ad		S	S	I	Ad	A	S	S	Ad	S	S	S
LF			Ad			S	I	S	I		S	S	I	Ad	I	S	S	S	I	I	S
LK		I	I			I	I	I	I		Ad	S	I	I	I	S	S	I	I	I	S
LC	S	Ad	S	S	S	I	I	I	Ad	Ad	S	S	I	S	Ad		S	Ad	S	Ad	
LA	S				S	I		S	Ad			S					S				I
LT	S				S	I		S	S			S					S				
LO	S				S	I		S	S			S					S				
LE		S	A	S		I	Ad	I	S		S	S	Ad		A	S	Ad	S		S	A
LSr	S	Ad	Ad	A		I	Ad	Ad	Ad	S	S	Ad	Ad	S	S	S	Ad	S		S	A
LO1		Ad	Ad	A	Ad	I	A	Ad	Ad			S	Ad		S	S	Ad	S	S	Ad	S
LN0	I	Ad	S	S	I	I	A	Ad	S	Ad	S	S	Ad	S	S	I	S	S	S	S	S
LB		S	S		Ad	I	I	I	S	Ad		S	I	S	I	S	Ad	S	S	S	I
LR	I	S	Ad	S	S	I	S	I	S	S	Ad	Ad	S	S	S	Ad	S	S	I	S	Ad
LCo																				Ad	
LPo																	S			Ad	

T A B L E A U IV

ASSOCIATION	NOMBRE D'ASSOCIATIONS	S	I	A
L - P	8	3	4	1
L - M	13	5	3	5
L - S	14	9	4	1
L - N	18	13	4	1
L - F	16	10	6	0
L - K	17	5	12	0
L - C	19	15	4	0
L - A	8	6	2	0
L - T	7	6	1	0
L - O	7	6	1	0
L - E	16	11	2	3
L - Sr	19	16	1	2
L - Ol	17	14	1	2
L - No	21	16	4	1
L - B	18	12	6	0
L - R	21	17	4	0
L - Co	1	1	0	0
L - Po	2	2	0	0
TOTAL	242	167	59	16
		69 %	24 %	7 %

T A B L E A U V

Certaines associations semblent particulièrement favorables : celles de la Lincomycine avec les Tétracyclines et avec la famille des Macrolides. Il nous semble également important de souligner l'intérêt des associations :

- Lincomycine - Rifamycine SV
- Lincomycine - Chloramphénicol
- Lincomycine - Novobiocine.

Parmi les antibiotiques de la famille de la Streptomycine, l'association Lincomycine - Nécomycine semble la plus intéressante. A l'opposé, l'association de Lincomycine avec le groupe des Pénicillines et particulièrement avec la Méthicilline ne semble pas très bénéfique.

Nous analyserons brièvement les résultats du tableau V en groupant les antibiotiques selon leur constitution chimique.

1°) Tétracyclines : il importe de faire remarquer que la majorité des souches étudiées était résistante à ce groupe d'antibiotiques. Ceci limite donc beaucoup la valeur des associations avec ce groupe. Toutefois, il est bon de souligner que les trois antibiotiques étudiés ont un comportement pratiquement identique en association avec la Lincomycine.

Leur caractère exclusivement bactériostatique ne doit pas être oublié.

2°) Macrolides : bien que l'on ait fait de nombreux rapprochements entre la Lincomycine et cette famille, le caractère original de celle-là demeure par rapport à ceux-ci. Il suffit de rappeler qu'il n'existe pas de résistance croisée d'emblée entre la Lincomycine et l'Erythromycine, par exemple (cf. tableau I). Ce fait donne alors une importance pratique aux nombreuses associations favorables que nous avons pu mettre en évidence, par ordre décroissant de fréquence :

- Lincomycine - Spiramycine,
- Lincomycine - Oléandomycine,
- Lincomycine - Erythromycine (21).

3°) Rifamycine S.V. : Nous avons affaire ici à un autre antibiotique anti-staphylococcique complètement original, et sans parenté aucune avec les autres antibiotiques étudiés.

De plus, il présente l'avantage d'être bactéricide par lui-même et ses associations avec la Lincomycine paraissent donc à ce titre du plus haut intérêt.

Toutes les souches étudiées étaient d'ailleurs sensibles à la Rifamycine.

4°) Chloramphénicol : les associations Lincomycine-Chloramphénicol semblent remarquables dans un grand nombre de cas ; rappelons à cette occasion que l'un et l'autre sont des antibiotiques bactériostatiques.

C H A P I T R E I I I

LE CHLORHYDRATE DE LINCOMYCINE

EN CLINIQUE HUMAINE:

SES INDICATIONS, NOS OBSERVATIONS PERSONNELLES.

Les indications thérapeutiques du chlorhydrate de Lincomycine découlent directement du spectre antibactérien étudié in vitro et in vivo. C'est dire que son activité sera particulièrement efficace contre toutes les infections imputables aux germes à gram positif et surtout au staphylocoque, au streptocoque et au pneumocoque. Il est bien évident que cette efficacité est directement en rapport avec le degré de sensibilité de chaque souche. D'où la nécessité en pratique devant un tableau clinique infectieux, d'isoler le germe causal et de tester sa sensibilité aux antibiotiques avant de mettre en oeuvre une thérapeutique anti-infectieuse appropriée.

Le chlorhydrate de Lincomycine est utilisé hors de France depuis plusieurs années et son usage en clinique humaine a fait l'objet de nombreuses publications de la part des cliniciens de plusieurs pays. Nous avons rassemblé d'une façon schématique les diverses indications de ce nouvel antibiotique, telles qu'elles ressortent de la littérature.

1°) Les staphylococcies.

On connaît le don extraordinaire d'ubiquité du staphylocoque. Son agression peut porter aussi bien sur le revêtement cutané que sur les tissus plus profonds de l'organisme. L'activité antistaphylococcique de la Lincomycine s'est révélée particulièrement intéressante dans les septicémies, les affections cutanées, et les affections chirurgicales dûes à ce germe.

A - Les septicémies à staphylocoque.

La résistance du staphylocoque aux différents antibiotiques explique la relative fréquence et la gravité de l'affection. Le chlorhydrate de Lincomycine trouve ici une de ses meilleures indications étant donné le faible pourcentage de souches résistantes à son action.

WALTERS (53) a traité avec succès quatre cas de septicémies à staphylocoque. Dans tous les cas l'antibiotique a été utilisé isolément, sans le concours d'autres antistaphylococciques.

Les doses furent de 600 mg toutes les six heures par voie intramusculaire ou intra-veineuse. Dans un cas l'antibiothérapie fut poursuivie par la suite par voie orale. Tous les malades présentaient en outre un mauvais terrain, soit du fait de leur âge soit du fait d'une intoxication barbiturique, d'une toxicomanie ou d'une cirrhose éthylique. Des hémocultures révélèrent des staphylocoques dorés à coagulase positive pour lesquels la concentration minima inhibitrice variait de 1 à 3 mcg/ml selon les cas. Dans chaque observation l'amélioration clinique, marquée par la défervescence thermique, fut rapide et accompagnée d'une négativation des hémocultures. La tolérance fut bonne chez tous ces malades. Seul le sujet cirrhotique présenta des anomalies biologiques traduites par une élévation discrète des transaminases sériques S.G.O.T.

MAC LEOD (38) aux Etats-Unis et P. MONNET (43) en France rapportent eux aussi plusieurs cas de septicémies traitées par la Lincomycine. Mais étant donnée la sévérité de l'affection avec " grande scène staphylococcémique " ces auteurs ont employé l'antibiotique en association avec la Pénicilline G ou des pénicillines semi-synthétiques. Dans tous les cas il y eut une réponse favorable tant du point de vue clinique que bactériologique mais il est difficile, à travers ces observations, de faire la part de ce qui revient en propre à la Lincomycine. Toutefois P. MONNET eut l'impression nette que l'adjonction de Lincomycine joua un rôle favorable dans l'heureuse évolution.

GEDDES (19) quant à lui rapporte l'observation intéressante d'une staphylococcémie développée chez une fillette de 13 ans déjà traitée sans résultat par la cloxacilline et qui céda à la Lincomycine. Il est à noter que cette malade reçut l'antibiotique pendant neuf mois à la dose de deux grammes par jour per os sans autre incident qu'une diarrhée légère.

Le chlorhydrate de Lincomycine paraît donc avoir sa place dans le traitement des septicémies à staphylocoques, qu'il soit prescrit seul, ou en association avec les antibiotiques anti-staphylococciques classiques. La posologie retenue par les auteurs est de l'ordre de 2 g par jour environ en perfusion continue d'abord, puis par voie intra-musculaire.

Les affections chirurgicales à staphylocoques.

Le caractère trainant et récidivant de certaines supurations que l'on peut rencontrer, est un fait bien connu en milieu chirurgical. Or il apparaît à travers la littérature que ces cas anciens et rebelles aux autres antibiotiques antistaphylococciques, sont tout particulièrement influencés par la Lincomycine. Lorsque le staphylocoque responsable est sensible à cet antibiotique, l'amélioration est rapide et parfois même spectaculaire. Rappelons encore que dans le tissu osseux, la Lincomycine atteint des concentrations efficaces (Cf. Chapitre I). Ceci est certainement à rapprocher du grand nombre d'observations relatant les

succès thérapeutiques obtenus par leurs auteurs, dans le traitement des ostéo-arthropathies à staphylocoques.

- l'ostéomyélite aiguë :

KAPLAN (32) et DAIKOS (14) soulignent l'action remarquable de la Lincomycine dans le traitement de cette affection. Dans tous les cas un staphylocoque pathogène sensible à l'antibiotique fut isolé. D'après ces auteurs les résultats furent excellents, les cultures devenant stériles dès le début du traitement tandis que les radiographies osseuses confirmaient l'évolution favorable. Notons que dans un cas, l'antibiotique fut donné après 15 jours de traitement à la Pénicilline qui n'avait pas fait ses preuves. Les auteurs remarquent en outre l'excellente tolérance à la Lincomycine. Les injections intra-musculaires furent indolores mais K. KAPLAN précise que la voie intra-veineuse peut produire chez le malade une sensation de chaleur et une rougeur locale, désagréables mais transitoires, lorsque le débit est trop rapide. Tous les cas d'ostéomyélite aiguë de l'enfant que rapporte HOLLOWAY (28) furent traités uniquement par la Lincomycine. Il n'y eut aucun échec avec une posologie orale de 125 mg toutes les six heures ou de 300 mg par 24 heures en une seule injection intra-musculaire. Aucune intolérance ne fut observée.

- l'ostéomyélite chronique :

C'est dans le cadre de cette affection que la Lincomycine a peut-être prouvé le plus son intérêt et son efficacité. Tous les cas rapportés concernent en effet des malades porteurs de suppurations osseuses chroniques dont certaines dataient de plus de 50 ans. Ces sujets avaient déjà, pour beaucoup, subi des cures prolongées de la plupart des antibiotiques antistaphylococciques.

MAC LEOD (38) apporte son expérience personnelle qui porte sur 7 cas d'ostéomyélite chronique avec suppuration dont l'une remontait à 60 ans. La Lincomycine a été donnée à doses fortes et par la voie orale à raison de 3 g par jour pour certains malades. Trois résultats furent jugés spectaculaires et trois autres satisfaisants, la suppuration devenant stérile et moins abondante. Il n'y eut pas d'échec à proprement parler puisque le septième malade mourut d'embolie pulmonaire.

P. MONNET (43) constate également l'intérêt de la Lincomycine dans le traitement de sept cas d'ostéites et d'ostéo-arthrites chroniques, pour la plupart d'évolution ancienne, et ayant nécessité de multiples curettages ou assauts d'antibiotiques. Les deux seuls échecs notés étaient dûs, l'un à la présence d'un staphylocoque résistant à la Lincomycine, l'autre à l'existence d'une flore de germes à gram négatif prédominants dans l'écoulement purulent. Les mêmes causes d'échecs sont retrouvées par GEDDES, SLEET et MURDOCH (19). L'efficacité parfois remarquable de la Lincomycine dans les ostéites chroniques se trouve vérifiée à travers l'expérience clinique des autres auteurs :

C. GRONDIN (22) a pu constater chez neuf malades traités par cet antibiotique une évolution très rapidement favorable. Dans tous les

cas en effet une antibiothérapie au long cours avait été mise en oeuvre auparavant et sans résultats définitifs. La Lincomycine prescrite per os à raison de 2 g par jour fut bien tolérée sauf dans un cas où un malade se plaignit de diarrhée légère après avoir reçu 66 g de l'antibiotique. L'amélioration est sensible dès le dixième jour, cliniquement et radiologiquement, les prélèvements à partir du pus des fistules restant négatifs. GRONDIN rappelle avec raison qu'il convient de faire preuve de prudence dans l'estimation des résultats au cours du traitement des ostéomyélites chroniques. Pour évaluer l'efficacité du traitement il faut attendre d'autant plus longtemps que la maladie est plus ancienne.

Après 8 mois pourtant, les bilans cliniques et radiologiques se sont révélés excellents. Le traitement antibiotique doit être poursuivi pendant plusieurs mois pour éviter les rechutes. En effet le même auteur signale deux récurrences qui furent rapportées à l'arrêt trop précoce de l'antibiotique ; toutes deux cédèrent d'ailleurs à une nouvelle cure de Lincomycine.

Une réévaluation clinique et radiologique serait de règle un et même deux ans après cessation de tout traitement avant de croire à la guérison définitive de ces malades.

MERLE D'AUBIGNE (42) quant à lui a traité de nombreuses infections chirurgicales à staphylocoques pathogènes frappant l'appareil locomoteur et pour la plupart anciennes et rebelles. Avec une posologie de 1,200 mg par jour par voie intra-musculaire, 10 résultats sur seize furent jugés excellents. Dans cinq cas le traitement fut interrompu pour des signes d'intolérance locale ou générale tels que nausées, prurits, selles diarrhéiques. Toutefois l'antibiotique fut très bien toléré en infiltrations intra-articulaires aux doses de 100 mg par injection. Compte tenu de l'ancienneté des lésions et de la haute résistance des germes rencontrés aux autres antibiotiques, l'auteur conclut en disant que " l'efficacité de la Lincomycine dans les staphylococcies sévères ou anciennes, lui donne des indications particulières dans le traitement des infections osseuses et articulaires rencontrées en milieu chirurgical ".

L'efficacité de la Lincomycine dans les suppurations chroniques n'en fait pas une indication exclusive dans le cadre des staphylococcies chirurgicales. Les mêmes bons résultats ont été signalés dans le traitement des abcès, des panaris et phlegmons des gaines (32 - 14 - 29)

C - Les staphylococcies cutanées.

La Lincomycine paraît montrer une efficacité certaine dans le traitement des cellulites, lymphangites, lymphadénites et eczémas surinfectés par du staphylocoque (6 - 32 - 19). Furoncles et anthrax (6 - 14) répondent favorablement dans la majorité des cas, mais là encore ce sont toutes les lésions trainantes et résistantes aux autres antibiotiques qui sont très heureusement influencées. GRONDIN (22) rapporte notamment deux observations de furonculose chronique

et récidivante. Dans le premier cas il s'agissait d'un sujet de 18 ans porteur d'une furonculose depuis un an. La guérison en 18 jours fut obtenue par un traitement de 2 g par jour par voie orale. L'autre cas est celui d'une femme de 42 ans présentant une furonculose récidivante. Cette malade avait eu 129 furoncles en deux ans. Un traitement à la Lincomycine par voie buccale apporta une guérison paraissant définitive puisqu'aucune rechute ne fut constatée après 3 mois.

NUNNERY (45) a obtenu des résultats aussi satisfaisants dans le traitement des pyodermites de l'enfant, l'apyrexie étant obtenue pour la majorité des cas en 18 heures. La tolérance observée dans ces cas a été moyenne. La voie orale en effet paraît responsable de l'apparition de selles diarrhéiques non odorantes et non mousseuses, qui ont dû faire décider, dans quelques cas, de l'arrêt du traitement.

BEN KANEE (6) constate qu'il est possible de réduire ces manifestations digestives gênantes en prescrivant des doses plus faibles par voie buccale : 3 capsules à 500 mg chez l'adulte par 24 heures sans pour autant influencer les résultats thérapeutiques. Notons enfin qu'il n'est pas apparu de réactions allergiques lors du traitement des eczémas surinfectés.

D - Autres indications :

- 1) infections digestives. plusieurs cas d'entérite pseudo-membraneuse à staphylocoque pathogène ont rapidement guéri par un traitement par voie orale (19) ou par voie intra-veineuse (22).
- 2) infections urinaires. DAIKOS et KONTOMICHALOU (14) apportent leur expérience qui porte sur 19 cas. Ils eurent huit résultats excellents et sept bons. Dans neuf cas cependant le traitement par la Lincomycine apporta un changement de flore bactérienne : les staphylocoques étant remplacés par des bacilles à gram négatif et résistants à l'antibiotique.

En outre, quatre souches de staphylocoques pathogènes développèrent une résistance à la Lincomycine en cours de traitement. Ce fait est à rapprocher de l'observation que rapporte HOLLOWAY (28) à propos d'un cas de résistance in vivo , développée chez un malade porteur d'une pyélonéphrite à staphylocoque.

WALTERS (53) enfin, a obtenu les meilleurs résultats avec la Lincomycine dans un cas de pyélonéphrite chronique à staphylocoque doré, déjà traité sans résultats par les Tétracyclines et la Furadoïne.

- 3) Infections de la sphère O.R.L. on sait que dans la majorité des cas ce n'est pas un mais plusieurs germes pathogènes qui sont retirés des prélèvements de gorge. HARNECKER (26) a pu traiter avec succès 3 cas de pharyngo-amygdalite à staphylocoque doré. Les trois souches isolées étaient en outre

résistantes à la Pénicilline. De bons résultats sont également signalés dans le traitement des sinusites et otites moyennes par d'autres auteurs (49 - 38 - 45).

2°) Les affections à Streptocoque.

Nous avons vu (cf. chapitre I) que les streptocoques, du groupe A notamment, montrent une grande sensibilité à la Lincomycine. Par contre, nous rappellerons que les streptocoques du groupe D sont très résistants à l'action de cet antibiotique. Il apparait que la Lincomycine est intéressante dans le traitement des affections de la sphère O.R.L. ainsi que dans les streptococcies cutanées.

A - Les affections oto-rhino-laryngologiques.

Pour apprécier l'intérêt exact de la Lincomycine dans le traitement de ces affections il faut connaître la variabilité d'évolution des infections des voies respiratoires supérieures chez l'enfant. HAIGHT (24) précise que la majorité des infections aiguës streptococciques de la gorge s'effacent d'elles-mêmes sans aucune thérapeutique.

De nombreux antibiotiques éliminent le streptocoque A présent dans la gorge. SCHAFFER et FINKELSTEIN (47) ont fait une étude comparative à propos de l'activité de la Pénicilline et de la Lincomycine sur le Streptocoque A β hémolytique décelé dans la gorge de 43 enfants atteints de pharyngo-amygdalite . Après 72 heures de traitement 87,5 % des prélèvements de gorge deviennent négatifs avec la Lincomycine, et 89,4 % avec la Pénicilline. Mais 24,7 % des jeunes malades laissés sans traitement, n'avaient plus de streptocoque A dans la gorge une semaine après le premier prélèvement. Dans ce genre d'infections, l'intérêt majeur d'un antibiotique est de prévenir ou de limiter les séquelles telles que rhumatisme articulaire aigu, néphrite et complications suppuratives et aussi de raccourcir la phase aiguë de l'infection. (18) Concluant leurs travaux, SCHAFFER et FINKELSTEIN (47) estiment que la Lincomycine est aussi efficace que les Pénicillines orales pour raccourcir le cours de la maladie et pour éviter les complications suppuratives des pharyngites aiguës ou des amygdalites dues au streptocoque A, β hémolytique.

Les Pharyngites et pharyngo-amygdalites sont très rapidement améliorées et guéries par la Lincomycine. La fièvre et les signes généraux régressent en 24 à 72 heures, l'aspect de la gorge revenant à la normale en 48 à 72 heures (26 - 28).

Les otites moyennes traitées par la Lincomycine évoluent favorablement en deux à trois jours avec une dose de 10 mg par kg/24 h. chez l'enfant (38).

Les sinusites apportent des pourcentages de succès aussi intéressants puisque TRAKAS et LIND (49) ont eu 23 résultats

excellents sur 23 cas de sinusite aiguë et 8 bonnes réponses sur 9 dans le cas des sinusites chroniques ; les doses de Lincomycine étant de 500 mg toutes les 6 heures par la voie orale. Enfin tous les auteurs cités s'accordent à admettre qu'une proportion non négligeable de leurs échecs pouvait être dûe à la présence concomittante d'une infection virale qui, par le fait, avait échappé à l'action de la Lincomycine.

B - Les Streptococcies cutanées.

GEDDES et SLEET (19) ont obtenu de bons résultats dans le traitement de l'érysipèle avec un traitement par voie buccale de 1 g par jour. Ces auteurs conseillent de prolonger le traitement pendant une semaine. MONNET (43) rapporte un cas d'impétigo pustuleux à staphylocoque pathogène et à streptocoque hémolytique jugulé en trois jours de traitement par la Lincomycine.

C - La Scarlatine.

HARNECKER (26) a traité 16 cas de scarlatine. Chez tous ces malades, un streptocoque A, β hémolytique fut isolé à partir de prélèvements pharyngés.

Les résultats furent très satisfaisants chez tous les sujets. Les symptômes généraux et la fièvre s'amendèrent en deux à cinq jours, l'éruption diminuant plus lentement en 5 à 8 jours.

D - Les Septicémies à Streptocoque.

WALTERS, ROMANSKY et JOHNSON (53) présentent deux observations qui mettent en relief l'intérêt de la Lincomycine dans le traitement de ces affections souvent sévères.

Dans le premier cas il s'agissait d'une femme de 49 ans, avec cirrhose alcoolique, présentant un tableau septicémique. Un Streptococcus mitis fut isolé à partir des hémocultures. Une atteinte endocarditique était observée. La guérison fut obtenue par la Lincomycine utilisée seule avec une dose de 122,4 g pour 39 jours d'hospitalisation. La deuxième observation relate également l'histoire d'une septicémie développée chez un cirrhotique de 61 ans. Les hémocultures répétées révélèrent la présence d'un Streptococcus salivarius. Les résultats cliniques et bactériologiques furent jugés excellents après un traitement de 35 jours par la Lincomycine avec une dose totale de 85,2 g. Il n'y eut pas de phénomènes locaux ou généraux d'intolérance au produit. Toutefois une augmentation importante du taux des transaminases sériques est signalée par l'auteur à propos du premier cas. Chez ce malade alcoolique, le taux des transaminases sériques SGOT atteignait déjà à l'entrée 176 unités. Ce taux est monté à 640 unités le 29^{ème} jour de traitement alors que le malade avait reçu 100 g de chlorhydrate de Lincomycine per os et en injections intra-musculaires. A la fin

du traitement le taux était déjà redescendu à 148 unités. Toutefois aucune autre anomalie des fonctions hépatique, rénale ou hématopoiétique ne fut observée.

De semblables constatations se retrouvent dans trois autres observations du même auteur. Il faut souligner que cette élévation du taux des transaminases sériques SGOT se rencontre habituellement chez des malades atteints d'insuffisance hépatique sévère.

3°) Les affections à pneumocoque.

La Lincomycine permet de traiter efficacement de nombreuses affections respiratoires dans lesquelles le pneumocoque est le germe responsable : c'est le cas de la Pneumonie à pneumocoque. La majorité des publications concordent : les signes cliniques disparaissent en 4 à 6 jours (53 - 28 - 38). Chez l'enfant l'amélioration est rapide, marquée par une chute thermique avec normalisation des images radiologiques. Les résultats obtenus paraissent aussi favorables que ceux obtenus habituellement par la Pénicilline (43) ou l'Erythromycine (45). Les rares échecs rencontrés (29 - 26) sont dus au fait que d'autres germes pathogènes à gram négatif accompagnaient le pneumocoque. Il est nécessaire dans ce cas de compléter l'antibiothérapie pour éliminer les bacilles à gram négatif.

Deux cas de septicémie à pneumocoque sont rapportés par WALTERS (53). Les deux malades ont guéri par la Lincomycine seule donnée par voie intra-musculaire à raison de 600 mg toutes les six heures.

4°) Autres indications.

A - La diphtérie.

HARNECKER et Coll. (26) ont pu traiter 24 cas de diphtérie à l'hôpital de Santiago. Huit malades présentaient des signes cliniques et électrocardiographiques de myocardite diphtérique. Toutes les souches de *Corynebacterium diptheriae*, isolées à partir de prélèvements de gorge, étaient sensibles à la Lincomycine alors que cinq d'entre elles étaient résistantes à la Pénicilline. Sous l'action conjuguée de la Lincomycine et du sérum antidiphtérique, la plupart des symptômes disparurent en trois à cinq jours, les fausses membranes étant un peu plus lentes à s'effacer. L'évolution des myocardites diphtériques aurait été dans tous les cas favorable. Au sujet de la tolérance du produit, l'auteur a pu constater des perturbations biologiques peu nombreuses et bien difficiles à interpréter : élévation transitoire du taux sérique des Phosphatases alcalines pendant le traitement chez deux malades. D'autre part, dans un cas de myocardite avec défaillance cardiaque, les tests hépatiques sont devenus positifs, sans que le malade ne présente d'autres signes d'atteinte hépatique.

NOM : FON...Antoine . AGE : 48 ans.

Diagnostic :

Septicémie à Staphylocoque.

Histoire de la maladie :

Etat fébrile à début brusque avec température à 40°. Antécédents de phlegmon de l'amygdale, vingt ans auparavant. Le diagnostic de fièvre typhoïde est évoqué, et le malade reçoit 1 g. de chloramphénicol pendant trois jours. La température baisse puis remonte rapidement.

Examen :

Malade pâle - abdomen ballonné. Il existe une hépato-splénomégalie.

Examens complémentaires :

Anémie normochrome à 3.850.000 GR/mm³.

- Séro-diagnostic de Widal négatif,
- Hémoculture positive avec présence de staphylocoque pathogène.
- Antibiogramme : souche résistante à Méthicilline et Rifamycine S.V.

Traitement :

Un traitement antibiotique triple est prescrit, associant Pénicilline, Terramycine, Chloramphénicol à doses fortes. Les signes généraux s'amendent, la fièvre tombe un peu mais reste encore à 38°.

Le 4ème jour on ajoute à ce traitement la Lincomycine à raison de 3 ampoules de 600 mg par 24 heures en intra-veineux.

Résultats :

La température chute, mais un infarctus du myocarde emporte le malade au 5ème jour de la maladie.

OBSERVATION N° 2

NOM : MON ..Jean-Claude AGE : 17 ans.

Diagnostic :

Septicémie à staphylocoque.

Histoire de la maladie :

Ce jeune malade était hospitalisé pour élévation thermique rapide à 40° et apparition brutale de pustules cutanées et muqueuses. L'étude des antécédents apporte la notion de crises de furonculose antérieures.

Examen :

L'aspect du malade est impressionnant : visage tuméfié, muqueuses nasales et buccales recouvertes de pustules sanglantes. Les mêmes pustules sont retrouvées au niveau des bras, des jambes et des muqueuses génitales.

Température à 40° - malade très dyspnéique. Le tableau évoque le diagnostic de staphylococcémie.

Examens complémentaires :

- Hyperleucocytose avec polynucléose neutrophile à 16.400 GB/mm³.
- Augmentation des α 2 globulines à 19,1 %.
- Vitesse de sédimentation très accélérée.
- Hémoculture négative.
- Le staphylocoque est isolé à partir d'un prélèvement de gorge.

Traitement :

Méthicilline, 6 g. par jour pendant 18 jours.
Lincomycine, 3 ampoules par jour pendant 9 jours puis
2 ampoules par jour pendant 9 jours en
perfusion intra-veineuse.

Résultats :

En 24 heures, la température passe de 39° à 37,8° et revient à la normale en 5 jours.

L'état du malade s'améliore rapidement et les pustules ont séché.

OBSERVATIONS N° 3

NOM : VER ... Marie-Thérèse AGE : 81 ans.

Diagnostic :

Septicémie à staphylocoque.

Histoire de la maladie :

Malade hospitalisée à plusieurs reprises pour altération de l'état général, dû à une anémie achrestique de WILKINSON. A la suite d'un furoncle s'est installée une staphylococcémie avec signes généraux importants.

Examen :

Pâleur des téguments et des muqueuses.

Examens complémentaires :

- Hémoculture positive avec présence de staphylocoque pathogène.
- Antibiogramme : souche résistante aux groupes des Pénicillines, des Macrolides, des Tétracyclines, à la Streptomycine et à la Lincomycine.

Traitement :

Lincomycine : 2 g/jour per os pendant 7 jours
Méthicilline : 6 g/jour pendant 12 jours, } en perfusion
Terramycine : 500 mg/jour pendant 12 jours } intra-veineuse.

Résultats :

Malgré cette antibiothérapie intense, l'infection suit son cours et la malade succombe au 14ème jour de l'évolution. Le staphylocoque isolé dans ce cas fait donc partie des quelques souches résistantes à la Lincomycine que l'on rencontre déjà.

— : — : — : — : — : — : — : — : — : — : — : — : — :

OBSERVATION N° 4

NOM : POU ...Edouard AGE : 62 ans

Diagnostic :

Leucémie aigüe et furonculose.

Histoire de la maladie :

Leucose aigüe découverte à l'occasion d'une asthénie importante. Le malade est traité par antimétaboliques et corticoïdes, mais une aplasie médullaire avec leucopénie et hypoplaquettose vient compliquer l'évolution. Sur ce terrain apparaît brusquement une furonculose aigüe avec hyperthermie et frissons.

Examen :

Le malade présente alors 4 furoncles sur la région cervicale antérieure, 2 sur la joue gauche. Aspect anthracôïde des furoncles de la nuque ; il existe un oedème facial.

Examens complémentaires :

Un staphylocoque pathogène est isolé à partir d'un élément furonculeux.

Antibiogramme : souche résistante aux groupes des Pénicillines et des Tétracyclines.

Traitement :

Lincomycine per os, 4 capsules à 500 mg par 24 heures.

Résultats :

Défervescence thermique à 37,7° le jour même du début du traitement et retour de la courbe thermique à la normale en trois jours.

Tolérance :

Assez bonne : le malade signale toutefois une accélération du transit intestinal avec selles molles et pâteuses plus fréquentes.

--:--:--:--:--:--:--:--:--:--

NOM : RAM.... Marie AGE : 78 ans.

Diagnostic :

Leucose aigüe - pustules hémorragiques sur la région lom-
baire - Paraplégie.

Histoire de la maladie :

Leucose aiguë découverte à l'occasion d'une numération globulaire et formule leucocytaire demandées devant la pâleur extrême du sujet. Sur ce terrain, découverte de lésions cutanées associant ecchymoses et pustules hémorragiques.

Examen :

Pâleur cireuse du visage, escarres volumineuses de la région fessière, hématomes sur les membres. Les fosses lombaires sont recouvertes de nombreuses pustules contenant un liquide purulent et hémorragique. Splénomégalie importante. Présence de volumineuses adénopathies inguinales.

Examens complémentaires :

L'examen bactériologique du liquide d'une de ces pustules révéla la présence de staphylocoque pathogène.

Antibiogramme : souche résistante à la Pénicilline G et aux Tétracyclines.

Traitement :

Lincomycine : 3 ampoules de 600 mg par jour

Terramycine : 0,500 g. par jour.

Méthicilline : 8 g. par jour.

Ces antibiotiques étant administrés en perfusions intra-veineuses.

Résultats :

Le traitement a paru stopper le processus infectieux mais l'état général de la malade était gravissime et la mort survint quelques jours plus tard.

Bons. La vitesse de sédimentation revient à la normale. Après deux mois de traitement, les douleurs ont entièrement disparu et les radiographies montrent une nette diminution du processus évolutif avec soudure des deux vertèbres.

OBSERVATION N° 8

NOM : BUR.... Germain

AGE : 62 ans.

Diagnostic :

Ostéomyélite chronique.

Histoire de la maladie :

Ostéomyélite fistulisée à la peau consécutive à un traumatisme ancien de la cheville droite ayant nécessité une arthrodèse vissée. Le malade présente en outre une anémie que pourrait expliquer une amylose secondaire à cette suppuration chronique.

Examen :

Pâleur des téguments ; écoulement purulent au niveau du foyer d'ostéomyélite de la cheville droite ; troubles trophiques de voisinage.

Examens complémentaires :

- Anémie discrète à 3.500.000 G.R./mm³.
- Vitesse de sédimentation à 80 mm/après la 1ère heure.
- Un staphylocoque pathogène est isolé à partir du pus de la fistule. L'antibiogramme n'a pas été effectué.

Traitement :

Lincomycine par voie buccale, 6 gélules de 500 mg par jour pendant 15 jours.

Résultats :

Amélioration légère, le malade étant sorti au bout de 15 jours. Toutefois l'écoulement purulent était moins abondant.

Tolérance :

Aucun effet secondaire particulier ne fut noté.

— * — * — * — * — * — *

NOM : DOG....Antoine

AGE : 62 ans.

Diagnostic :

Arthrite purulente chez un diabétique.

Histoire de la maladie :

Arthrite à staphylocoque de l'épaule qui a subi en Décembre 1964 une arthrodèse de l'épaule droite qui n'a pas fusionné sous l'influence d'une très importante suppuration qui a été incisée en Octobre 1965.

Traitement :

Le malade reçoit trois injections intra-musculaires de 600mg par jour de Lincomycine, ce qui permet de réaliser une reprise de l'arthrodèse en Novembre 1966.

Le traitement par la Lincomycine est poursuivi pendant 4 mois, d'abord à raison de trois injections, puis de deux injections intra-musculaires par jour les trois derniers mois.

Résultats :

Très satisfaisants. Aucun réveil infectieux n'est survenu 4 mois après et l'arthrodèse de l'épaule droite est solide.

Tolérance :

Excellente. Aucun trouble n'est signalé par le malade.

[illegible]

Aucun phénomène d'intolérance ne fut noté.

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100

OBSERVATION N°12

NOM : GEN.... Antonia

AGE : 68 ans

Diagnostic :

Phlegmon des gaines de la main.

Histoire de la maladie :

Cette malade diabétique a commencé par présenter une Erythrodermie allergique type eczéma, au niveau des mains. A la suite d'une injection de Pénicilline une généralisation des lésions cutanées s'est produite, entraînant une décompensation de son diabète. La survenue d'un phlegmon des gaines au niveau de la main vint compliquer l'évolution.

Examen :

Erythrodermie généralisée, desquamation au niveau des mains, glossite. Fièvre à grandes oscillations.

Examens complémentaires :

Lors du drainage chirurgical du phlegmon, on isole, du pus, un staphylocoque pathogène résistant aux groupes des Pénicillines, des Tétracyclines, des Macrolides, à la Streptomycine, à la Kanamycine.

Traitement :

La malade reçoit de la Lincomycine aux doses suivantes :
- 2 ampoules de 600 mg par jour par voie intra-veineuse pendant une semaine.

Résultats :

Amélioration rapide mais séquelles représentées par une paralysie des extenseurs. Rééducation et traitement vitaminique B améliorèrent cette paralysie.

Tolérance :

Excellente. Les perfusions intra-veineuses n'ont pas engendré de réactions secondaires. L'érythrodermie disparut sans aucune rechute pendant le traitement.

Ces observations appellent quelques commentaires :

1°) Septicémies à staphylocoque (observation N° 1 à 3)

Dans les trois cas le tableau classique d'une staphylococcémie était réalisé avec localisation cutanée dans les observations N° 2 et 3. Le staphylocoque fut isolé par hémoculture dans le 1er et le 3ème cas, et à partir d'un prélèvement de gorge seulement dans le 2ème. La réponse au traitement fut bonne et rapide dans deux cas, marquée par la défervescence thermique. Le troisième doit être considéré comme un échec. Il est difficile à travers ces observations de faire la part de ce qui revient en propre à la Lincomycine puisque d'autres antibiotiques antistaphylococciques furent prescrits en même temps : Méthicilline, Pénicilline, Terramycine, et Chloramphénicol.

2°) Staphylococcies cutanées (observations N° 4 et 5)

Les deux malades atteints de leucémie aigüe ont présenté secondairement des lésions cutanées à staphylocoque pathogène.

Dans l'observation N° 4, les lésions cutanées apparurent alors que le malade était en état d'aplasie médullaire. Sur ce terrain pourtant très défavorable, l'effet de la Lincomycine prescrite par voie orale fut spectaculaire. Dans l'observation N° 5 le malade, en phase terminale de leucémie aigüe, présentait des lésions cutanées très importantes et un état général gravissime. Dans ce cas désespéré la Lincomycine fut associée aux autres antibiotiques classiques. La mort survint alors que le processus infectieux lui-même paraissait enrayé. Ajoutons que dans les deux cas le staphylocoque pathogène isolé était résistant à la Pénicilline G.

3°) Suppurations chirurgicales diverses (observations N° 6 à 13)

Les observations N° 6, 7, 8, 9 et 10 relatent les résultats obtenus par la Lincomycine dans le traitement de cas d'ostéite et d'ostéo-arthrite. Chez presque tous les sujets la suppuration était ancienne et datait de plusieurs mois à plusieurs années. (quatre ans dans l'observation N° 7) Dans les ostéomyélites chroniques : l'ablation des séquestres, et de nombreuses cures d'antibiotiques avaient échoué. De même dans les arthrites suppurées, les opérations de drainage et les antibiotiques prescrits au long cours n'avaient pu venir à bout du processus suppuratif.

Ces données soulignent l'intérêt des résultats obtenus. Ceux-ci furent considérés comme excellents dans trois cas, bons dans un cas, et faible dans le cinquième.

Dans les observations N° 7, 9, 10, l'amélioration rapide avec comblement des cavités osseuses et fermeture de la plaie, fut obtenue par un traitement à la Lincomycine prescrite seule et en injections intra-musculaires.

Dans l'observation N° 8 il y eut un début d'amélioration avec diminution de l'écoulement purulent, mais le malade sortit après quinze jours de traitement.

Le malade de l'observation N° 11, présentait une supuration profonde post-opératoire. La Lincomycine a nettement accéléré le processus de guérison.

Dans le cas N° 12, il s'agissait d'un phlegmon des gaines de la main qui a rapidement guéri après drainage chirurgical et administration parentérale de Lincomycine. En confrontant notre expérience personnelle avec celle des autres auteurs, il est possible de dégager quelques points essentiels quant à l'usage thérapeutique de la Lincomycine en clinique humaine.

A - Posologie :

Les bons résultats obtenus dans un certain nombre d'observations impliquent, bien entendu, le respect de cette règle bien classique de l'antibiothérapie, c'est à dire l'administration de l'antibiotique, prolongée 4 à 5 jours au moins après la défervescence thermique. Dans le cas des suppurations chroniques, l'antibiothérapie doit être maintenue plusieurs mois pour éviter les rechutes qu'entraînerait un arrêt trop précoce du traitement.

1) Par voie orale :

La voie orale paraît indiquée lors des traitements prolongés qui s'étagent sur plusieurs mois voire sur plusieurs années parfois. Ce sera aussi la voie préférentielle lorsque la phase aiguë de l'infection sera passée, elle prend ainsi le relais de la voie parentérale.

- a) chez l'adulte : des posologies efficaces sont obtenues avec une dose de 500 mg toutes les six ou huit heures, soit 1,5 à 2 g. par jour.
- b) chez l'enfant : la posologie utile se situe entre 30 et 60 mg par kilo de poids et par jour.

2) Par voie parentérale :

Les taux sériques élevés rapidement obtenus par cette voie la réservent particulièrement au traitement d'attaque des infections aiguës. Le produit étant dénué de tout effet toxique, des doses très importantes ont pu être utilisées par certains auteurs.

a) chez l'adulte :

- par voie intra-musculaire il est possible d'injecter une dose de 600 mg toutes les quatre heures ou toutes les trois heures dans le cas des septicémies. Pour notre part nous sommes trouvé satisfait des résultats obtenus dans le traitement des suppurations chirurgicales avec des doses de 600 mg toutes les huit heures ; posologie que l'on a réduit à 600 mg toutes les douze heures par la suite sans pour autant diminuer l'efficacité du traitement.
- par voie intra-veineuse, des doses de 600 mg toutes les huit heures permettent de lutter rapidement et efficacement contre la phase aiguë des infections déclenchées par les germes à gram-positif. Lorsque le tableau infectieux est plus important, avec signes généraux alarmants on est en droit d'augmenter la posologie en utilisant des doses de 600 mg toutes les six heures. Le produit étant dilué dans une perfusion on peut ainsi obtenir une protection antibiotique très efficace couvrant toute la durée du nycthémère.

b) chez l'enfant : Nous n'avons pas eu l'occasion de traiter des infections chez l'enfant. Toutefois il ressort de la littérature que les doses moyennes utilisées en thérapeutique sont de 20 à 30 mg par kilo de poids et par jour pour la voie intra-musculaire ou intra-veineuse. Certains auteurs (33) ont pu conseiller des doses plus élevées, de l'ordre de 50 à 75 mg par kilogram et par jour.

B - Tolérance :

La Lincomycine est bien tolérée par la plupart des malades. Nous avons constaté son absence de toxicité chez le vieillard et chez les sujets dont l'état général pouvait à priori faire émettre quelques réserves. Les injections intra-musculaires ont été indolores pour les malades que nous avons pu suivre. Toutefois des douleurs locales consécutives à l'injection, ont été signalées par quelques auteurs, mais n'ont jamais nécessité un arrêt du traitement.

La voie intra-veineuse ne provoque pas de phénomènes d'irritation locale. Lorsque la vitesse d'injection est trop rapide, certains malades ont pu se plaindre de sensation de chaleur avec rougeur locale au point d'injection (33). Le produit semble en outre dénué de propriétés allergisantes (15 - 40). Aucun des malades allergiques à la Pénicilline n'a présenté de réaction de ce type à la Lincomycine.

C - Incidents d'intolérance :

Les effets secondaires observés apparaissent être surtout d'ordre gastro-intestinal. Le symptôme le plus souvent rapporté est l'apparition de troubles du transit intestinal avec selles plus fréquentes, molles, parfois diarrhéiques ayant quelquefois entraîné l'arrêt du traitement (40). La fréquence de ces intolérances digestives est de :

6 % pour SCHAFFER (47)
 4 % pour HARNECKER (26)
 9 % pour HOLLOWAY (28)
 42 % pour TRAKAS et LIND (49)

Ces manifestations digestives ont pû s'accompagner de nausées (6) et de prurit anal (38 - 6 - 22). Encore faut-il souligner que ces troubles ne nécessitent pas la plupart du temps un arrêt de la thérapeutique et sont d'observation banale au cours du traitement par de nombreux autres antibiotiques. Ces phénomènes semblent plus fréquents lorsque la voie orale est utilisée, mais pour certains une réduction de la posologie pourrait en diminuer l'incidence (6 - 40). Enfin il n'y a pas de changement de la flore fécale après administration de Lincomycine (49). D'autres manifestations secondaires ont été signalées : des éruptions fugaces (28 - 40) sans caractère de gravité; toutefois HOLLOWAY (29) a pû observer quant à lui quelques cas d'ictère qui sont apparus en cours de traitement.

Sur le nombre de nos malades traités par la Lincomycine, seuls deux ont eu des incidents d'intolérance. Le premier (observation N° 4) a présenté des selles molles et plus fréquentes après traitement par voie orale. Mais ces phénomènes n'ont jamais été inquiétants et la thérapeutique a pû être poursuivie. Rappelons que ces manifestations intestinales sont parmi les incidents les plus fréquemment cités dans la littérature au cours des traitements par la Lincomycine. La deuxième (observation N° 7) développa une éruption cutanée avec léger prurit atténué par une réduction de la posologie. De telles réactions cutanées sont notées par d'autres auteurs (28 - 40) : elles n'ont jamais eu de caractère de gravité.

Signalons pour terminer que nous n'avons pas remarqué de perturbations des examens biologiques imputables à la Lincomycine en cours de traitement.

D - Contre-indications :

En l'état actuel de nos connaissances le produit n'est pas considéré comme toxique et aucun accident grave n'est signalé dans la littérature. Toutefois il convient de faire preuve de prudence et d'attendre d'avoir un recul suffisant pour affirmer l'inocuité totale de la drogue.

Dans cette optique, on ne peut en recommander l'usage chez la femme enceinte bien que les essais sur les animaux aient prouvé l'absence de propriétés tératogènes.

Les mêmes réserves sont à formuler lorsque la Lincomycine est prescrite à des malades porteurs d'une atteinte hépatique grave. Il a pû être remarqué en effet une augmentation du taux des transaminases sériques chez ces sujets au cours de traitements par l'antibiotique (29 - 38 - 53). Quoiqu'il en soit, il est bien difficile de savoir si cette élévation des transaminases est dûe à l'anti-

C O N C L U S I O N S

Dans ce travail nous nous sommes attachés à l'étude d'un nouvel antibiotique actif sur les germes à gram positif : le chlorhydrate de Lincomycine. Cet antibiotique, isolé de *Streptomyces lincolnensis* est original et chimiquement distinct du groupe des macrolides. Il possède un spectre étroit et paraît très actif sur le staphylocoque ; aussi avons nous étudié son action antistaphylococcique. Nous avons conduit cette étude sur deux plans : bactériologique et clinique.

1) Sur le plan bactériologique, in vitro.

Nous avons recherché les propriétés bactériostatique et bactéricide de l'antibiotique sur un certain nombre de souches de staphylocoques pathogènes.

- Nous avons pratiqué des antibiogrammes, par la méthode des disques, sur 50 souches de staphylocoques pathogènes. Nous avons constaté que 94 % de nos souches étaient sensibles à l'antibiotique, résultats qui sont conformes à ceux d'autres auteurs.

Ce pourcentage élevé de germes sensibles n'autorise pas des extrapolations pour le futur. L'évolution dans le temps de la sensibilité des staphylocoques à un antibiotique est en effet souvent défavorable. C'est une notion à ne pas perdre de vue quand on étudie un nouvel antibiotique, l'exemple des macrolides est là pour le prouver.

- La détermination de la concentration minimale inhibitrice a porté sur 21 souches de staphylocoques pathogènes. Il est apparu que la plupart des souches ont leur croissance inhibée par une

concentration en antibiotique de 3,1 mcg/ml. Des taux sériques en rapport sont facilement obtenus en pratique aux doses thérapeutiques usuelles.

- La concentration minimale bactéricide pour ces mêmes souches est apparue à des concentrations de 8 à 128 fois supérieures à la C.M.I., confirmant le fait que le chlorhydrate de Lincomycine est un antibiotique essentiellement bactériostatique.
- Nous avons complété cette étude bactériologique par l'étude du pouvoir bactéricide des associations d'antibiotiques à base de chlorhydrate de Lincomycine. Sur les 242 associations réalisées sur les souches dont nous avons déjà testé la C.M.I. et la C.M.B., nous avons obtenu 69 % de synergies, 24 % d'indifférences et 7 % d'antagonismes.

Si certaines associations semblent favorables, telles que la Lincomycine avec les Tétracyclines ou avec la famille des macrolides, il faut souligner que des pourcentages également élevés de synergies ont été obtenus avec les associations suivantes :

- Lincomycine - Rifamycine S. V.
- Lincomycine - Chloramphénicol
- Lincomycine - Novobiocine.

Cette expérimentation nous a permis de constater "de visu" le caractère essentiellement bactériostatique de cet antibiotique. D'autre part on ne peut pas en tirer de conclusions quant à l'ensemble des staphylocoques puisque le comportement d'une souche peut se révéler comme assez paradoxal par rapport à celui des autres souches de la même espèce.

2) Sur le plan clinique.

Il nous a été possible de suivre chez treize malades l'évolution de staphylococcies traitées par ce nouvel antibiotique. Le chlorhydrate de Lincomycine administré à des sujets porteurs de staphylococcies diverses nous a permis de dégager les résultats suivants:

- a - dans le cadre des septicémies à Staphylocoque cet antibiotique, associé à d'autres antistaphylococciques, a permis une défervescence thermique rapide avec guérison des lésions cutanées associées, dans deux cas.
- b - dans le cadre des staphylococcies cutanées, tous les cas ont favorablement répondu au traitement.
- c - dans le cadre enfin des staphylococcies chirurgicales diverses, les ostéïtes et les ostéo-arthrites chroniques semblent particulièrement justiciables d'un traitement par la Lincomycine, surtout lorsque les lésions sont anciennes et dûes à des staphylocoques résistant aux autres antibiotiques. Cette

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - BALS M., BRATU M. - App. Microbiology, 1966, 14, 582-583.
- 2 - BARBER M. - J. Path. Bact., 1947, 59, 373. ,
- 3 - BARBER M., ROZWADOWSKA, DOWZENKO M. - Lancet, 1948, 2, 641.
- 4 - BARBER M., GARROD L.P. - Antibiotic and Chemotherapy. Livingstone, Edinburgh, 1963, p. 143.
- 5 - BARBER M., WATERWORTH P.M. - British. Med. Journal - 1964, 2, 603.
- 6 - BEN KANEE M.D., VANCOUVER B.C. - The Canad. Med. Ass. J., 1965, 93, 220 - 222.
- 7 - BRANCH A. - Personnel Communication.
- 8 - CASSAGNE H. - Milieux de culture. Editions de la Tourelle. Paris 1961, p. 21.
- 9 - CLAPPER, WILLIAM E., Ph. D. GRACE H., MEADE M.A., DONALD B., STEWART M.D. - Amer. J. Med. Sci., 1964, 247, 274 - 7.
- 10 - CLUZEL R., JOUVE P., CLUZEL M., VAURS R. - Soc. Biol., 1967, (Sous-Presses).
- 11 - CLUZEL R., VAURS R., CLUZEL - NIGAY M., MICHEL J. - Path. Biol., 1964, 12, 47-51.
- 12 - CLUZEL R., VAURS R., NIGAY M., VERNER M. - Ann. Inst. Pasteur. 1960, 98, 928 - 932.
- 13 - COURTIEU A.L., DORCHE G. - Le staphylocoque et le Bactériologiste. Vie Méd., 1966, 10, 47.

- 14 - DAIKOS G.K., KONTOMICHALOU P., PAPADOYANNAKIS N.,
TOURKANTONIS A. - Antimicrobial Agents and Chemotherapy .
1963, p. 197.
- 15 - DUNCAN I.B.R., M.D., F.R.C.P. (C), M.C. Path. and B. JEANS
F.I.M.L.T., L.C.S.L.T., London, Ont. - Canad. Med. Ass. J.
1965, 93, 685 - 691.
- 16 - FEINGOLD D.S. - New England, J. Med., 1963, 269, 900 - 957.
- 17 - FORIST A.A., BROWN L.W., ROYER M.E. - J. Pharm. Sci.,
U.S.A., 1965, 476 - 7.
- 18 - FREY J. - The Catarrhal Child. London, Butterworth and Co.,
1961, 79 - 93.
- 19 - GEDDES A.M., SLEET R.A., MURDOCH J. Mc.C - Brit. Med.
J. , 1964, 660 - 664.
- 20 - GRAY J.E., PURMALIS A., FIENSTRA E.S. - Toxicol. Appl.
Pharmacol., 1964, 6, 467.
- 21 - GRIFFITH L.J., OSTRANDER W.E., MULLINS C.G., BESWICK D.E.
Science, 1965, 147, 746 - 747.
- 22 - GRONDIN C., MARTIN M.ST., POTVIN A. - L'union Med. du
Canada, 1965, 94, 606 - 611.
- 23 - GROVE D.C., RANDALL W.A. - Assay methods of antibiotics :
A laboratory manual, Med. Encycl. Inc., New-York,
1955.
- 24 - HAIGHT⁴ J.H. - J. Lab Clin. Med., 1954, 43, 15 - 30.
- 25 - HANKA L.J., MASON D.J., BURCH M.R. and TREICK R.W. -
Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1962,
565 - 569.
- 26 - HARNECKER J., CONTRERAS J., GILABERT B., UBILLA V. -
Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1963,
204 - 209.
- 27 - HERR R.R. and BERGY M.E. - Antimicrobial Agents and Chemo-
therapy, 1962, 560 - 564.
- 28 - HOLLOWAY W.J., SCOTT E.G. - Amer. J. Med. Sci. 1965, 249.
- 29 - HOLLOWAY W.J., KAHLBAUCH R.A., SCOTT E.G. - Antimi-
crobial Agents and Chemotherapy, 1963, 200 - 203.
- 30 - PREMIER COLLOQUE EUROPEEN SUR L'HOSPITALISME -
Paris, 2 et 3 Décembre 1966. (sous presse).
- 31 - JOSTEN J.J., ALLEN P.M. - Biochem. Biophys. Res. Commun.
1964, 14, 241.
- 32 - KAPLAN K., CHEW W.H., WEINSTEIN L. - Amer. J. Med. Sci.
1965, 250, 137 - 146.
- 33 - KAPLAN K., WEINSTEIN L. - Lincomycin. The Practitioner,
1965, 194, 834 - 840.

- 34 - LEPPER M.H. et al. - Antibiotic ann., 1953 - 54, 308.
- 35 - LEWIS C., CLAPP H.W., GRADY J.E. - Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1962, 570 - 582.
- 36 - LEWIS C., WILKINS J.R., SCHWARTZ D.F., NIKITAS C.T. - Antibiot. Ann. 1955 - 1956, 879 - 902.
- 37 - MA P., LIM M., NODINE J.H. - Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1963, 183 - 188.
- 38 - MAC LEOD A.J., ROSS H.B., OZERE R.L., DIGOUT G., Van ROOYEN C.E. - Canad. Med. Ass. J., 1964, 91, 1.056 - 1.060.
- 39 - MASON D.J., DIETZ A., De BOER C. - Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1962, 554 - 559.
- 40 - MAYER A. GREEN - The Journal of Asthma Research, 1964,2.
- 41 - MEDINA A. and al. 1963 - Antimicrobial Agents and Chemotherapy, ed. by J.C. Sylvester, Ann. Arbor, Michigan, p. 189.
- 42 - MERLE D'AUBIGNE R. - Rapport d'expertise clinique - 1966.
- 43 - MONNET P. - Rapport d'expertise clinique. - 1966.
- 44 - MULLINS C.G. and al. - Proceedings of the Lincocin Brook Lodge Conference. August 24-25 1964, Upjohn Co., Kalamazoo, Mich. 1964.
- 45 - NUNNERY A.W., RILEY H.D. - Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1964.
- 46 - PERCEBOIS G., MAUURY G., GEORGES J.C., DELAGOUTTE J.P. Ann. Méd. de Nancy - 1964, 3, 1029 - 1033.
- 47 - SCHAFER L., FINKELSTEIN J., HOHN A., DJERASSI I. - Clinical pediatrics, 1963 - 2.
- 48 - SMITH J.M., DUBOS R.J. - J. Exptl. Med., 1956, 103, 449-520.
- 49 - TRAKAS J.C., LIND H.E. - Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1963, 216 - 219.
- 50 - VAVRA J.J., SOKOLSKI W.T., LAWSON J.B. - Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1963, 176 - 182.
- 51 - VIE MED. 1966, 10, 1491 - 1996.
- 52 - WAGNER J.G., NORTHAM J.I., SOKOLSKI W.T. - Nature, G.B. 1965, 207, 201 - 2.
- 53 - WALTERS E.W., ROMANSKY M.J., JOHNSON A.C. - Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1963, 210 - 215.
- 54 - YOSHIOKA O., INOMATA Y., NAKAZAWA S. - J. Antibiotic. Ser. B. (Tokyo) 1965, 18/1, 17 - 20.

1950 1951 1952 1953 1954 1955 1956 1957 1958 1959 1960 1961 1962 1963 1964 1965 1966 1967 1968 1969 1970 1971 1972 1973 1974 1975 1976 1977 1978 1979 1980 1981 1982 1983 1984 1985 1986 1987 1988 1989 1990 1991 1992 1993 1994 1995 1996 1997 1998 1999 2000 2001 2002 2003 2004 2005 2006 2007 2008 2009 2010 2011 2012 2013 2014 2015 2016 2017 2018 2019 2020 2021 2022 2023 2024 2025 2026 2027 2028 2029 2030

BIBLIOGRAPHIE p. I

— : — : — : — : — : — : — : — : — : — : — : — :

